


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07K 5/062, 5/065, 5/068, 5/072, 5/078, C07D 409/12, A61K 38/55, A61P 7/02, C07K 5/06	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/61608 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Oktober 2000 (19.10.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02710 (22) Internationales Anmeldedatum: 28. März 2000 (28.03.00) (30) Prioritätsdaten: 199 15 930.0 9. April 1999 (09.04.99) DE (71) Anmelder: BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder: HILLEN, Heinz; Max-Planck-Strasse 17, D-67454 Hassloch (DE). SCHMIDT, Martin; Mittelstrasse 49b, D-64625 Bensheim (DE). MACK, Helmut; Neustädter Ring 80, D-67067 Ludwigshafen (DE). SEITZ, Werner; Bismarckstrasse 22b, D-68723 Plankstadt (DE). HAUPT, Andreas; Schälzigweg 52, D-68723 Schwetzingen (DE). ZECHEL, Johann-Christian; Schreiberweg 7, D-69226 Nussloch (DE). KLING, Andreas; Riegeler Weg 14, D-68239 Mannheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: LOW-MOLECULAR INHIBITORS OF COMPLEMENT PROTEASES (54) Bezeichnung: NIEDERMOLEKULARE INHIBITOREN VON KOMPLEMENTPROTEASEN (57) Abstract The invention relates to peptidic substances, to the production of said substances and to their use as complement inhibitors. In particular, the invention relates to substances with a guanidine or amidine radical as the terminal group, especially inhibitors of the complement proteases C1s and C1r. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft peptidische Substanzen, deren Herstellung und deren Verwendung als Komplementinhibitoren. Speziell handelt es sich um Substanzen mit einem Guanidin- oder Amidinrest als endständige Gruppe. Insbesondere betrifft die Erfindung Inhibitoren der Komplementproteasen C1s und C1r.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Niedermolekulare Inhibitoren von Komplementproteasen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft peptidische Substanzen, deren Herstellung und deren Verwendung als Komplementinhibitoren. Speziell handelt es sich um Substanzen mit einem Guanidin- oder Amidinrest als endständige Gruppe. Insbesondere betrifft

10 die Erfindung Inhibitoren der Komplementproteasen C1s und C1r.

Die Aktivierung des Komplementsystems führt über eine Kaskade von ca. 30 Proteinen letztlich u.a. zur Lyse von Zellen.

15 Gleichzeitig werden Moleküle freigesetzt, die wie z.B. C5a zu einer Entzündungsreaktion führen können. Unter physiologischen Bedingungen dient das Komplementsystem der Abwehr von Fremdkörpern, wie z.B. Viren, Pilzen, Bakterien, Krebszellen. Die Aktivierung auf den verschiedenen Wegen verläuft dabei zunächst über Proteasen. Durch Aktivierung werden diese Proteasen in
20 die Lage versetzt, andere Moleküle des Komplementsystems, die wiederum inaktive Proteasen sein können, zu aktivieren. Unter physiologischen Bedingungen ist dieses System - ähnlich wie die Blutgerinnung - unter der Kontrolle von Regulatorproteinen, die einer überschießenden Aktivierung des Komplementsystems entgegen-
25 wirken. In diesen Fällen ist ein Eingriff, um das Komplementsystem zu inhibieren, nicht vorteilhaft.

In einigen Fällen überreagiert das Komplementsystem jedoch und trägt damit zur Pathophysiologie von Krankheiten bei. In diesen
30 Fällen ist ein therapeutischer Eingriff in das Komplementsystem durch Inhibition bzw. Modulation der überschießenden Reaktion wünschenswert. Inhibition des Komplementsystems ist auf verschiedenen Ebenen im Komplementsystem und durch Inhibition verschiedener Effektoren möglich. In der Literatur finden sich Bei-
35 spiele für Inhibition der Serinproteasen auf C1-Ebene mit Hilfe des C1-Esterase-Inhibitors ebenso wie Inhibition auf der Ebene der C3- bzw. C5-Konvertasen mit Hilfe von löslichem Komplementrezeptor CR1 (sCR1), Inhibition auf der Ebene von C5 mit Hilfe von Antikörpern, Inhibition auf der Ebene von C5a mit Hilfe
40 von Antikörpern oder Antagonisten. Die verwendeten Werkzeuge zur Erreichung der Inhibition sind in den oben angegebenen Beispielen Proteine. In der vorliegenden Erfindung werden niedermolekulare Substanzen beschrieben, die zur Inhibition des Komplementsystems verwendet werden.

45

Generell ist bei jeder entzündlichen Erkrankung, die mit Einwanderung von neutrophilen Blutzellen einhergeht, mit einer Aktivierung des Komplementsystems zu rechnen. Es wird daher erwartet, daß bei allen diesen Erkrankungen durch Inhibition von Teilen des Komplementsystems eine Verbesserung des pathophysiologischen Status erreicht wird.

Die Aktivierung von Komplement ist mit den folgenden Krankheiten bzw. pathophysiologischen Zuständen assoziiert (Liszewski; M.K.,
 10 Atkinson, J.P.: Exp. Opin. Invest. Drugs (1998) 7(3): 324-332;
 Morgan, B.P.: Biochemical Society Transactions 24; 224-9; 1996;
 Morgan, B.P.: Critical Review in Clinical Laboratory Sciences
 32 (3); 265-298 (1995); Hagmann, W.K.; Sindelar, R.D.: Annual
 reports in medicinal chemistry 27; 199 ff (1992); Lucchesi, B.R.;
 15 Kilgore, K.S.: Immunopharmacology 38; 27-42 (1997); Makrides,
 S.C.: Pharmacological Reviews 50(1) 59-85 (1998))

- Reperfusionsschäden nach Ischämien; Ischämische Zustände treten ein während z.B. Operationen unter Zuhilfenahme von Herz-
 20 Lungenmaschinen; Operationen, in denen Blutgefäße generell zur Vermeidung großer Blutungen abgeklemmt werden; Myokardinfarkt; thromboembolischer Hirnschlag; Lungenthrombosen etc.;
- Hyperakute Organabstoßung; speziell bei Xenotransplantationen;
- 25 • Organversagen wie z.B. multiples Organversagen oder ARDS (adult respiratory distress syndrome);
- Krankheiten, die auf Trauma (Schädeltrauma) oder Polytrauma beruhen, wie z.B. Thermotrauma (Verbrennungen) und "thermal injury";
- 30 • Anaphylaktischer Schock;
- Sepsis; "vascular leak syndrom": bei Sepsis und nach Behandlung mit biologischen Agenzien, wie Interleukin 2 bzw. nach Transplantation;
- Alzheimer Krankheit sowie andere entzündliche neurologische
 35 Krankheiten wie Myastenia graevis, multiple Sklerose, zerebraler Lupus, Guillain-Barre Syndrome; Meningitiden; Encaphilitiden;
- Systemischer Lupus erythematosus (SLE);
- Rheumatoide Arthritis und andere entzündliche Krankheiten
 40 des rheumatoiden Krankheitskreises, wie z.B. Behcet's Syndrom; Juvenile rheumatoide Arthritis;
- Nierenentzündungen unterschiedlicher Genese, wie z.B. Glomerulonephritis, Lupus nephriti;
- Pankreatitis;
- 45 • Asthma; chronische Bronchitis;
- Komplikationen während Dialyse bei Nierenversagen;
- Vasculitis; Thyroiditis;

- Ulcerative Colitis sowie andere entzündliche Erkrankungen des Magen-Darmtraktes;
- Autoimmunerkrankungen.
- Es besteht die Möglichkeit, daß Komplement bei Spontanen Fehlgeburten, beruhend auf immunologischen Abstoßungsreaktionen, beteiligt ist. (Giacomucci E. Bulletti C. Polli V. Prefetto RA. Flamigni C. Immunologically mediated abortion (IMA). Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 49(2-3):107-21, 1994). Hier ist es möglich, daß durch die Inhibition des Komplementsystems eine Modulation der immunologischen Abstoßungsreaktion erreicht wird und damit die Rate der Fehlgeburten entsprechend reduziert wird.
- Komplementaktivierung spielt eine Rolle bei Nebenwirkungen von Arzneimitteln. Als Beispiel seien hier liposomenbasierte Therapien aufgeführt, die z.B. in der Krebstherapie Anwendung finden. Hypersensitive Reaktionen sind bei Patienten beobachtet worden, die mit Arzneimittelformulierungen auf der Basis von Liposomen behandelt wurden (Transfusion 37; 150; 1997). Auch für andere Hilfsmittel, die in der Arzneimittelformulierung eingesetzt werden, wie z.B. Cremophor EL ist eine Aktivierung des Komplementsystems nachgewiesen worden (Szebeni, J. et al. Journal of the National cancer Institute; 90 (4); 1998). Die Komplementaktivierung kann daher für die in manchen Fällen beobachteten anaphylaktoiden Reaktionen verantwortlich sein. Hemmung des Komplementsystems z.B. mit den hier aufgeführten CIs-Inhibitoren sollte daher die Nebenwirkungen von Medikamenten, die auf Aktivierung des Komplementsystems beruhen, lindern und resultierende Hypersensitivitätsreaktionen herabsetzen.

Bei den vorgenannten Krankheiten ist eine Aktivierung des Komplementsystems gezeigt worden.

Die Synthese von Komplementproteinen in speziellen erkrankten Geweben bzw. Organen deuten auf eine Beteiligung des Komplementsystems in der Pathophysiologie dieser Erkrankungen hin. So konnte bei Myokardinfarkt eine starke Neusynthese vieler Komplementproteine im Myokard nachgewiesen werden (Yasojima, K.; Schwab, C.; McGeer, E.G.; McGeer, P.L.; Circulation Research 1998) 83, 860-869). Ebenso konnte dies bei entzündlichen Erkrankungen des Hirns, wie z.B. Multipler Sklerose, bakteriellen Meningitiden und bei Colitis, nachgewiesen werden.

Der Nachweis einer stattgefundenen Komplementaktivierung kann über den Nachweis des Zellolysekomplexes im Gewebe erfolgen und durch den Nachweis von löslichem SC5b-9 oder anderer Aktivierungsprodukte von Komplement, wie z.B. Faktor Bb, C3a; C4a,

C5a; C3b, C3d; etc. im Plasma. Durch dementsprechende Nachweise konnte u.a. eine Beteiligung des Komplementsystems an der Atherosklerose ebenso gezeigt werden wie ein Zusammenhang mit Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris; Organtransplantationen, um nur einige Beispiele zu nennen.

- Erhöhte Blutspiegel von Komplementproteinen wie C3 bzw. C4 sind mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen, wie z.B. Herzversagen, aber auch Diabetes korreliert worden. In ähnlichem Zusammenhang ist eine Erhöhung von TNF bei Herzversagen festgestellt worden. Erste Studien zur Behandlung von Herzversagen mit TNF-Inhibitoren (löslicher TNF-Rezeptor, Antikörpern) wurden positiv beurteilt. TNF wird z.B. nach Stimulation durch Komplementfaktor C5a ausgeschüttet. Es konnte gezeigt werden, daß
- 15 Inhibition der C5a-Wirkung eine Freisetzung von TNF verhindert (XVII International Complement Workshop, P. Ward, Abstract 324 in Molecular Immunology 35 (411 6-7), 1998). Dementsprechend ist eine Behandlung von Erkrankungen, bei denen erhöhte Spiegel von Komplementproteinen vorliegen, mit den in dieser Schrift
- 20 beschriebenen Inhibitoren ebenso möglich wie die Behandlung von Erkrankungen, bei denen erhöhte Spiegel von TNF vorliegen.

- Ferner ist bei Atherosklerose die Beteiligung von Komplement nachgewiesen worden (Atherosclerosis 132; 131-138 (1997)).
- 25 Besondere Komplikationen durch schnelle atherosklerotische Prozesse finden sich z.B. in Organen nach Transplantationen. Diese Prozesse stellen einen der häufigsten Gründe für das chronische Versagen der transplantierten Organe in der Klinik dar. Zukünftig ist neben Transplantationen humaner Organe
- 30 (Allotransplantationen) auch an Anwendungen von Transplantaten anderer Spezies (Xenotransplantaten) im Menschen gedacht.

- Dementsprechend ist eine Behandlung der oben erwähnten Krankheiten bzw. pathophysiologischen Zustände mit Komplementinhibitoren wünschenswert, insbesondere die Behandlung mit
- 35 niedermolekularen Inhibitoren.

- FUT und FUT-Derivate sind Amidinophenolester bzw. Amidinonaphtholester und beschrieben als Komplementinhibitoren (z.B. Immunology (1983), 49(4), 685-91).
- 40

- Serin-Proteasen finden sich im Komplement-System in den drei verschiedenen Wegen der Aktivierung: dem klassischen, alternativen und dem MBL-Weg (Arlaud, G.J.; et al. Advances in Immunology 69; 249 ff; 1998). Sie spielen in ihren jeweiligen Wegen eine entscheidende Rolle am Beginn der Kaskade.
- 45

Inhibitoren der entsprechenden Serin-Proteasen können hier sowohl vollkommen inhibierend als auch modulierend (partiell inhibierend) eingreifen, wenn Komplement pathophysiologisch aktiviert ist.

5

Für die Inhibition des Komplementsystems sind einige Proteasen der verschiedenen Aktivierungswege besonders geeignet. Aus der Klasse der Thrombin-ähnlichen Serinproteasen sind dies die Komplement-Proteasen C1r und C1s im klassischen Weg, Faktor D und Faktor B im alternativen Weg sowie MASP I und MASP II im MBL-Weg. Die Inhibition dieser Proteasen führt dann zu einer Wiederherstellung der physiologischen Kontrolle des Komplementsystems in den oben angegebenen Krankheiten bzw. pathophysiologischen Zuständen führen.

15

Der klassische Weg des Komplementsystems wird üblicherweise über Antikörper, die an ein Antigen gebunden haben, aktiviert. Unter physiologischen Zuständen hilft dieser Weg des Komplementsystems bei der Abwehr von Fremdkörpern, die über Antikörper erkannt

20 werden. Eine Überreaktion führt jedoch zu Schäden im Gewebe, Organismus. Diese Schäden können durch Inhibition des klassischen Weges verhindert werden. Nach dem Stand des Wissens findet eine Aktivierung des Komplementsystems über Antikörper statt bei der hyperakuten Organabstoßung, speziell bei Xenotransplantationen;

25 bei Reperfusionsschäden nach Ischämien (möglicherweise über IgM-Antikörper und ein Neoepitop; Literatur: Journal of Exp. Med. 183, 2343-8, 1996; Carroll, XVII International Complement Workshop; Rhodos 1998), wie z.B. bei Myokardinfarkt, anderen thrombotischen Erkrankungen oder längerfristigen Verschlüssen von Gefäßen, wie sie z.B. während operativer Eingriffe üblich sind; bei anaphylaktischem Schock; bei Sepsis; bei SLE; bei Erkrankungen des Umfeldes von rheumatoider Arthritis, Nieren-

30 entzündungen unterschiedlicher Genese; Vasculitis, allen Autoimmunerkrankungen sowie Allergien. Generell ist bei jeder Erkrankung, in denen zirkulierende Immunkomplexe vorliegen, mit Schäden in verschiedenen Organen durch Aktivierung des Komplementsystems zu rechnen. Es ist Teil der Erfindung, diese Schäden durch die beschriebenen C1-Inhibitoren zu vermindern.

40 Eine Aktivierung des Komplementsystems über den klassischen Weg findet unter pathophysiologischen Umständen teilweise unter Umgehung von Antikörpern statt. Beispiele hierfür sind Morbus Alzheimer, sowie die unspezifische Aktivierung dieses Weges durch andere Proteasen, wie sie z.B. bei der Lysetherapie nach Myokard-

45 infarkt auftritt. Auch in diesen Fällen kann mit den beschriebenen C1-Inhibitoren eine Begrenzung des Schadens erreicht werden.

- Die Aktivierung des klassischen Weges ist z.B. nachgewiesen worden durch den Nachweis der aktivierten Proteine, wie z.B. C1q im betroffenen Gewebe (z.B. Circulation Research 83; 860; 1998). Deutlicher wird die pathophysiologische Beteiligung des
- 5 Komplementsystems jedoch durch die Verwendung von Inhibitoren, die im Komplementsystem lediglich den klassischen Weg hemmen. Ein physiologischer Inhibitor hierfür ist der C1-Esterase-Inhibitor (Protein ist beschrieben in The Complement System, Rother, Till, Hänsch eds.; Springer; 1998; Seiten 353 ff). Mit Hilfe dieses
- 10 Inhibitors ist in Versuchen eine Beteiligung des klassischen Weges sowie die Möglichkeit eines therapeutischen Eingriffes gezeigt worden. Einige Literaturstellen sind im Folgenden näher aufgeführt:
- 15 1. Bauernschmitt R. Bohrer H. Hagl S.
Rescue therapy with C1-esterase inhibitor concentrate after emergency coronary surgery for failed PTCA.
Intensive Care Medicine. 24(6):635-8, 1998.
 2. Khorram-Sefat R. Goldmann C. Radke A. Lennartz A.
20 Mottaghy K. Afify M. Kupper W. Klosterhalfen B.
The therapeutic effect of C1-inhibitor on gut-derived bacterial translocation after thermal injury.
Shock. 9(2):101-8, 1998.
 3. Niederau C. Brinsa R. Niederau M. Luthen R. Strohmeyer G.
25 Ferrell LD.
Effects of C1-esterase inhibitor in three models of acute pancreatitis.
International Journal of Pancreatology. 17(2):189-96, 1995.
 4. Hack CE. Ogilvie AC. Eisele B. Jansen PM. Wagstaff J.
30 Thijs LG.
Initial studies on the administration of C1-esterase inhibitor to patients with septic shock or with a vascular leak syndrome induced by interleukin-2 therapy.
Progress in Clinical & Biological Research. 388:335-57, 1994.
 - 35 5. Dalmaso AP. Platt JL.
Prevention of complement-mediated activation of xenogeneic endothelial cells in an in vitro model of xenograft hyper-acute rejection by C1 inhibitor.
Transplantation. 56(5):1171-6, 1993.
 - 40 6. Nurnberger W. Michelmann I. Petrik K. Holthausen S.
Willers R. Lauermann G. Eisele B. Delvos U. Burdach S.
Gobel U.
Activity of C1 esterase inhibitor in patients with vascular
45 leak syndrome
after bone marrow transplantation.
Annals of Hematology. 67(1):17-21, 1993.

7. Buerke M. Prufer D. Dahm M. Oelert H. Meyer J. Darius H. Blocking of classical complement pathway inhibits endothelial adhesion molecule expression and preserves ischemic myocardium from reperfusion injury.
5 Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics. 286(1):429-38, 1998.
8. Nissen MH. Bregenholt S. Nording JA. Claesson MH. C1-esterase inhibitor blocks T lymphocyte proliferation and cytotoxic T lymphocyte generation in vitro.
10 International Immunology. 10(2):167-73, 1998.
9. Nissen MH. Bregenholt S. Nording JA. Claesson MH. C1-esterase inhibitor blocks T lymphocyte proliferation and cytotoxic T lymphocyte generation in vitro. International Immunology. 10(2):167-73, 1998.
- 15 10. Salvatierra A. Velasco F. Rodriguez M. Alvarez A. Lopez-Pedrerera R. Ramirez R. Carracedo J. Lopez-Rubio F. Lopez-Pujol A. Guerrero R. C1-esterase inhibitor prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in the dog.
20 American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine. 155(3):1147-54, 1997.
11. Horstick G. Heimann A. Gotze O. Hafner G. Berg O. Boehmer P. Becker P. Darius H. Rupprecht HJ. Loos M. Bhakdi S. Meyer J. Kempski O.
25 Intracoronary application of C1 esterase inhibitor improves cardiac function and reduces myocardial necrosis in an experimental model of ischemia and reperfusion. Circulation. 95(3):701-8, 1997.
12. Heckl-Ostreicher B. Wosnik A. Kirschfink M.
30 Protection of porcine endothelial cells from complement-mediated cytotoxicity by the human complement regulators CD59, C1 inhibitor, and soluble complement receptor type 1. Analysis in a pig-to-human in vitro model relevant to hyperacute xenograft rejection.
35 Transplantation. 62(11):1693-6, 1996.
13. Niederau C. Brinsa R. Niederau M. Luthen R. Strohmeyer G. Ferrell LD. Effects of C1-esterase inhibitor in three models of acute pancreatitis.
40 International Journal of Pancreatology. 17(2):189-96, 1995.
14. Buerke M. Murohara T. Lefer AM. Cardioprotective effects of a C1 esterase inhibitor in myocardial ischemia and reperfusion Circulation. 91(2):393-402, 1995.
- 45 15. Hack CE. Ogilvie AC. Eisele B. Jansen PM. Wagstaff J. Thijs LG. Initial studies on the administration of C1-esterase

inhibitor to patients with septic shock or with a vascular leak syndrome induced by interleukin-2 therapy. Progress in Clinical & Biological Research. 388:335-57, 1994.

16. Dalmasso AP. Platt JL.
5 Prevention of complement-mediated activation of xenogeneic endothelial cells in an in vitro model of xenograft hyper-acute rejection by C1 inhibitor. Transplantation. 56(5):1171-6, 1993.
17. Guerrero R. Velasco F. Rodriguez M. Lopez A.
10 Rojas R. Alvarez MA. Villalba R. Rubio V. Torres A. del Castillo D. Endotoxin-induced pulmonary dysfunction is prevented by C1-esterase inhibitor. Journal of Clinical Investigation. 91(6):2754-60, 1993 Jun.
- 15 Wünschenswert sind Inhibitoren, die C1s und/oder C1r hemmen, aber nicht Faktor D inhibieren. Bevorzugt soll nicht gehemmt werden MASP-I, Lyseenzyme wie z.B. t-PA, Plasmin.
- 20 Eine Erbkrankheit erbliches Angioödem, das auf einer Defizienz von C1-Esterase-Inhibitor beruht, wird üblicherweise durch Gabe von C1-Esterase-Inhibitor behandelt. Behandlung mit den hier beschriebenen C1-Inhibitoren, unter Umständen als zusätzliche Medikation, ist ebenfalls eine Anwendung dieser Erfindung.
- 25 Besonders bevorzugt sind Substanze, die C1s und C1r effektiv hemmen.

Pharmakologische Beispiele

- 30 Beispiel A

Farbsubstratetest für die C1r-Inhibition

- 35 Reagentien: C1r aus Humanplasma, aktiviert, Zweikettenform (Reinheit: ca. 95 % nach SDS-Gel). Keine Fremdproteasenaktivität nachweisbar.
Substrat: Cbz-Gly-Arg-S-Bzl Produktnr.: WBAS012, (Fa. PolyPeptide, D-38304 Wolfenbüttel, Deutschland)
- 40 Farbeagenz: DTNB (5,5'-dinitrobenzyl 2-nitrobenzoic acid) (No. 43760, Fluka, CH-9470 Buchs, Schweiz)
Puffer: 150 mM Tris/HCl pH = 7,50

45

Farbsubstratetest für die Clr-Inhibition

- Test-
durchführung: Der Farbsubstratetest zur Bestimmung der
Cls-Aktivität wird in 96-Well-Mikrotiterplatten durchgeführt.
- 10 µl der Inhibitorlösung in 20%igem DMSO (DMSO verdünnt mit 15 mmolar Tris/HCl pH = 7,50) gelangen zu 140 µl Testpuffer, welcher Cls mit einer Endkonzentration von 0,013 U/ml enthält und DTNB mit einer Endkonzentration von 0,27 mM/l. Inkubiert wird 10 Minuten bei 20 bis 25°C.
- Gestartet wird der Test durch Zugabe von 50 µl einer 1,5 mmolaren Substratlösung in 30%igem DMSO (Endkonzentration 0,375 mmol/l).
- Nach 30 Minuten Inkubationszeit bei 20 bis 25°C wird die Extinktion jedes Wells bei 405 nm in einem Zwei-Strahl-Mikrotiterplattenphotometer gegen einen Leerwert (ohne Enzym) gemessen.
- Meßkriterium: IC₅₀: Benötigte Inhibitorkonzentration, um die amidolytische Clr-Aktivität auf 50 % herabzusetzen.
- Statistische Auswertung: Die Abhängigkeit der Extinktion von der Inhibitorkonzentration dient als Berechnungsgrundlage.

Beispiel B

Material und Methoden: Farbsubstrattest für die C1s-Inhibition

- 5 Reagentien: C1s aus Humanplasma, aktiviert, Zweikettenform (Reinheit: ca. 95 % nach SDS-Gel). Keine Fremdproteasenaktivität nachweisbar.
Substrat: Cbz-Gly-Arg-S-Bzl Produktnr.: WBAS012, (Fa. PolyPeptide, D-38304 Wolfenbüttel, Deutschland)
10 Farbeagenz: DTNB (5,5'-dinitrobis 2-nitrobenzoic acid) (No. 43760, Fluka, CH-9470 Buchs, Schweiz)
Puffer: 150 mM Tris/HCl pH = 7,50
- 15 Test-durchführung: Der Farbsubstrattest zur Bestimmung der C1s-Aktivität wird in 96-Well-Mikrotiterplatten durchgeführt.
10 µl der Inhibitorlösung in 20%igem DMSO (DMSO verdünnt mit 15 mmolar Tris/HCl pH = 7,50) gelangen zu 140 µl Testpuffer, welcher C1s mit einer Endkonzentration von 0,013 U/ml enthält und DTNB mit einer Endkonzentration von 0,27 mM/l. Inkubiert wird 10 Minuten bei 20 bis 25°C. Gestartet wird der Test durch Zugabe von 50 µl einer 1,5 mmolaren Substratlösung in 30%igem DMSO (Endkonzentration 0,375 mmol/l).
20 Nach 30 Minuten Inkubationszeit bei 20 bis 25°C wird die Extinktion jedes Wells bei 405 nm in einem Zwei-Strahl-Mikrotiterplattenphotometer gegen einen Leerwert (ohne Enzym) gemessen.
- 25 Meßkriterium: IC₅₀: Benötigte Inhibitorkonzentration, um die amidolytische C1s-Aktivität auf 50 % herabzusetzen.
- 30 Statistische Auswertung: Die Abhängigkeit der Extinktion von der Inhibitorkonzentration dient als Berechnungsgrundlage.

35

Beispiel C

Nachweis der Inhibition von Komplement auf dem klassischen Weg durch hämolytischen Test

- 40 Für das Messen von potentiellen Komplement-Inhibitoren wird in Anlehnung an diagnostische Tests ein Test zur Messung des klassischen Weges benutzt (Literatur: Complement, A practical Approach; Oxford University Press; 1997; S. 20 ff). Hierzu wird als Quelle für Komplement Humanserum verwendet. Ein gleichartig
- 45 aufgebauter Test wird jedoch auch mit verschiedenen Seren anderer Spezies in analoger Weise durchgeführt. Als Indikator-system werden Erythrozyten von Schafen verwendet. Die antikörper-

11

abhängige Lyse dieser Zellen und das dadurch ausgetretene Hämoglobin sind ein Maß für die Komplementaktivität.

Reagenzien, Biochemikalien:

5	Veronal	Fa. Merck	#2760500
	Na-Veronal	Fa. Merck	#500538
	NaCl	Fa. Merck	#1.06404
	MgCl ₂ x6H ₂ O	Fa. Baker	#0162
	CaCl ₂ x6H ₂ O	Fa. Riedel de Haen	#31307
10	Gelatine	Fa. Merck	#1.04078.0500
	EDTA	Fa. Roth	#8043.2
	Alsevers Lsg	Fa. Gibco	#15190-044
	Penicillin	Fa. Grünenthal	#P1507 10Mega
	Ambozeptor	Fa. Behring	#ORLC
15	Stammlösungen:		
	VBS-Stammlösung:	2,875 g/l Veronal; 1,875 g/l Na-Veronal; 42,5 g/l NaCl	
	Ca/Mg-Stammlösung:	0,15 M Ca++, 1 M Mg++	
20	EDTA-Stammlösung:	0,1 M pH 7,5	
	Puffer:		
	GVBS-Puffer:	VBS-Stammlösung 1:5 mit Fin Aqua verdünnen; 1 g/L Gelatine mit etwas Puffer heiß Auflösen	
25	GVBS++ Puffer:	Ca/Mg-Stammlösung 1:1000 in GVBS-puffer verdünnen	
	GVBS/EDTA-Puffer:	EDTA-Stammlösung 1:10 in GVBS-Puffer verdünnen	

30 Biogene Komponenten:

- Schafserythrozyten(SRBC): Hammelblut wurde 1+1 (v/v) mit Alsevers-Lösung gemischt, durch Glaswolle filtriert und mit 1/10 Volumen EDTA-Stammlösung +1 Spatelspitze Penicillin versetzt. Humanserum: Nach Abzentrifugieren der geronnenen Anteile bei 4°C wurde der Überstand in Aliquots bei -70°C gelagert. Alle Messungen wurden mit einer Charge durchgeführt. Es ergaben sich keine wesentlichen Abweichungen gegenüber Serum anderer Probanden.

40 Vorgehen:

1. Sensibilisierung der Erythrozyten

- SRBC wurden dreimal mit GVBS-Puffer gewaschen. Anschließend wurde die Zellzahl auf 5,00E+08 Zellen/ml in GVBS/EDTA-Puffer eingestellt. Ambozeptor wurde in einer Verdünnung von 1:600 zugegeben und durch Inkubation über 30 Min bei 37°C unter Bewegung die SRBC mit Anti-

12

körper sensibilisiert. Anschließend wurden die Zellen dreimal mit GVBS-Puffer bei 4°C gewaschen, anschließend in GVBS++ Puffer aufgenommen und auf eine Zellzahl von 5×10^8 eingestellt.

5

2. Lyseansatz:

10

15

- Inhibitoren wurden in verschiedenen Konzentrationen mit Humanserum oder Serum anderer Spezies in passender Verdünnung (z.B. 1:80 für Humanserum; passend ist eine Verdünnung, bei der ca. 80 % der maximalen Lyse, die durch Serum erzielt werden kann, erreicht ist.) in GVBS++ für 10 Min bei 37°C in einem Volumen von 100 µl vorinkubiert. Anschließend wurden 50 µl sensibilisierte SRBC in GVBS++ zugegeben. Nach Inkubation von 1 Stunde bei 37°C unter Bewegung wurden die SRBC abzentrifugiert (5 Minuten; 2500 Upm 4°C). 130 µl des zellfreien Überstandes wurden in eine 96-well-Platte überführt. Die Auswertung erfolgte durch Messung bei 540 nm gegen GVBS++-Puffer.

20 Zur Auswertung werden die Absorptionswerte bei 540 nm benutzt.

- (1) : Background; Zellen ohne Serum
- (3) : 100 % Lyse; Zellen mit Serum
- (x) : gemessene Werte mit Testsubstanzen

25

Berechnung:

$$\% \text{ Lyse} = \frac{(X) - (1) \times 100 \%}{(3) - (1)}$$

30 Beispiel D

Test von Inhibitoren auf Inhibition der Protease Faktor D

- Faktor D übt im alternativen Weg des Komplementsystems eine zentrale Funktion aus. Aufgrund der geringen Plasmakonzentration von Faktor D stellt der enzymatische Schritt der Spaltung von Faktor B durch Faktor D den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in dem alternativen Weg der Komplementaktivierung dar. Auf Grund der limitierenden Rolle, die dieses Enzym im alternativen Weg spielt, ist Faktor D ein Target für die Inhibition des Komplementsystems.

- Das käufliche Substrat Z-Lys-SBzl*HCl wird von dem Enzym Faktor D umgesetzt (Literatur: Kam, C.M. et al., J. Biol. Chem. 262, 3444-3451, 1987). Die Detektion des gespaltenen Substrates erfolgt durch Umsatz mit Ellmann's Reagenz. Das entstandene Produkt wird spektrophotometrisch detektiert. Die Reaktion kann

13

online verfolgt werden. Hierdurch sind enzymkinetische Messungen möglich.

Material:

5

Chemikalien:

Faktor D	Calbiochem	341273
Ellmann's Reagent	SIGMA	D 8130
Z-Lys-SBzl*HCl (=Substrat)	Bachem	M 1300
		50 mg/ml
		(MeOH)

10

NaCl	Riedel-De-Häen	13423
Triton-X-100	Aldrich	23,472-9
Tris (hydroxymethyl)-aminomethan	MERCK	
Dimethylformamid (DMF)		

15

Puffer:

50 mM	Tris
150 mM	NaCl
0,01 %	Triton - X - 100
pH 7,6	

20

Stocklösungen:

Substrat	20 mM (8,46 mg/ml = 16,92 µl (50 mg/ml) + 83,1 µl H ₂ O)
Ellmann's Reagent	10 mM (3,963 mg/ml) in DMF
Faktor D	0,1 mg/ml
Proben (Inhibitoren)	10 ⁻² M in DMSO

25

30 Durchführung:

Ansätze:

Leerwert:	140 µl Puffer + 4,5 µl Substrat (0,6 mM) + 4,5 µl Ellmann's (0,3 mM)
Positiv-Kontrolle:	140 µl Puffer + 4,5 µl Substrat (0,6 mM) + 4,5 µl Ellmann's (0,3 mM) + 5 µl Faktor D
Proben-Messung:	140 µl Puffer + 4,5 µl Substrat (0,6 mM) + 4,5 µl Ellmann's (0,3 mM) + 1,5 µl Proben (10 ⁻⁴ M) + 5 µl Faktor D

35

40

Die Ansätze werden in Mikrotiterplatten zusammenpipettiert. Nach dem Mischen von Puffer, Substrat und Ellmann's (evtl. Inhibitor) wird die Enzymreaktion durch Zugabe von jeweils 5 µl Faktor D gestartet. Inkubation findet bei Raumtemperatur für 60 min. statt.

45

Messung:

Messen bei 405 nm für 1 Stunde in 3 Minuten Abstand

Auswertung:

- 5 Das Ergebnis wird graphisch aufgetragen. Die Änderung der Absorption pro Minute (Delta OD pro Minute; Steigung) ist für den Vergleich von Inhibitoren relevant, da sich hieraus K_i -Werte von Inhibitoren ermitteln lassen.
- 10 Als wirksamer Inhibitor wurde in diesem Test der Serin-protease-Inhibitor FUT-175; Futhan; Fa. Torii; Japan mitgeführt.

Beispiel E

- 15 Nachweis der Inhibition von Komplement auf dem alternativen Weg durch hämolytischen Test (Literatur: Complement, A practical Approach; Oxford University Press; 1997, S. 20 ff.)
- Der Test wird in Anlehnung an klinische Tests durchgeführt. Durch zusätzliche Aktivierung mittels z.B. Zymosan oder Cobra Venom Faktor kann der Test modifiziert werden.

20

Material:

EGTA (Ethylenebis(oxyethylenenitrilo)-tetracetic acid

Boehringer Mannheim 1093053

MgCl₂ * 6 H₂O MERCK 5833.0250

25 NaCl MERCK 1.06404.1000

D - Glucose Cerestar

Veronal MERCK 2760500

Na-Veronal MERCK 500538

VBS - Stammlösung (5x) Gelatine Veronal Puffer

30 PD Dr. Kirschfink; Universität

Heidelberg, Inst. F. Immunologie;

MERCK 1.04078.0500

Gelatine 1.08382.0100

Tris(hydroxymethyl)aminomethanMERCK Art. 2382

CaCl₂ MERCK

- 35 Humanserum wurde entweder bei verschiedenen Lieferanten (z.B. Sigma) gekauft oder in der Ambulanz der BASF Süd von Probanden gewonnen.

Meerschweinchenblut wurde gewonnen und 2:8 in Citratlösung verdünnt. Es wurden mehrere Chargen ohne offensichtliche Unter-

- 40 schiede verwendet.

Stammlösungen:

VBS-Stammlösung: 2,875 g/l Veronal

1,875 g/l Na-Veronal

42,5 g/l NaCl

45

15

GVBS: VBS Stammlösung 1:5 mit Wasser (Finn Aqua)
verdünnen
+ 0,1 % Gelatine
erhitzen bis Gelatine gelöst und abkühlen

5

100 mM EGTA: 38,04 mg EGTA in 500 ml Finn Aqua und mit
10 M NaOH langsam auf pH 7,5 bis gelöst,
dann auf 1 l auffüllen

10 Mg - EGTA :

5 ml 100 mM EGTA
3,5 ml 100 mM $MgCl_2$
10,4 ml GVBS
31,1 ml 5 % Glucoselösung

15 Saline:

0,9 % NaCl in Wasser (Finn Aqua)

GTB:

0,15 mM $CaCl_2$
141 mM NaCl
0,5 mM $MgCl_2 \cdot 6 H_2O$
10 mM Tris
0,1 % Gelatine
pH 7,2 - 7,3

20

Vorgehen:

25 1. Zellpräparation:

Die Erythrozyten aus dem Meerschweinchenblut wurden mehrfach durch Zentrifugieren (5 Minuten; 1000 Upm) mit GTB gewaschen, bis der Überstand klar war. Die Zellzahl wurde auf $2 \cdot 10^9$ Zellen/ml eingestellt.

- 30 2. Durchführung: Die einzelnen Ansätze wurden 30 Minuten bei 37°C unter Bewegung inkubiert. Anschließend wurde mit je 480 µl eiskalter Saline (physikalischer Kochsalzlösung) abgestoppt und die Zellen 5 Minuten mit 5000 Upm abzentrifugiert. 200 µl des Überstandes wurden bei 405 nm gemessen durch Über-
- 35 führen in eine Mikrotiterplatte und Auswertung in einem Mikrotiterplattenphotometer.

Pipettierschema (Mengenangaben in µl)

40		Back-ground (- Serum)	100 % Lyse	100 % Lyse + Faktor D	Background + Faktor D (- Serum)	Max. Lyse (Wasser)
	Zellen	20	20	20	20	20
	Serum 1:4		20	20		
	Mg - EGTA	480	480	480	480	
	Faktor D			0,5 µg	0,5 µg	
45	Saline (zum Abstoppen)	480	480	480	480	
	H ₂ O					980

Auswertung:

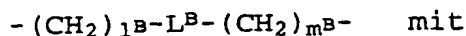
Zur Auswertung werden die OD - Werte benutzt.

- 5 (1) : Background; Zellen ohne Serum
 (3) : 100 % Lyse + Faktor D; Zellen mit Serum
 (x) : gemessene Werte mit Testsubstanzen

Berechnung:
$$\% \text{ Lyse} = \frac{(X) - (1) \cdot 100}{(3) - (1)}$$

- 10 Die vorliegende Erfindung betrifft peptidische und peptido-mimetische Substanzen, deren Herstellung und deren Verwendung als Komplementinhibitoren. Insbesondere handelt es sich um Substanzen mit einem Amidin- oder Guanidinrest als endständige Gruppe.
- 15 Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung von bekannten amidinhaltigen Substanzen zur Herstellung von Komplementinhibitoren, spezifisch von Inhibitoren von C1s und C1r.
- 20 Die Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten und neuen Substanzen mit einer Amidin- oder Guanidin-Endgruppe zur Herstellung von Komplementinhibitoren, spezifisch von Inhibitoren von C1s und C1r.
- 25 Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung von chemisch stabilen Substanzen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, pharmakologisch verträglichen Salzen und Prodrugs zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die durch teilweise oder vollständige Inhibition, insbesondere
- 30 selektive Inhibition, von C1s und/oder C1r gelindert oder geheilt werden. Formel I hat die allgemeine Struktur
- A-B-D-E-G-K-L (I).
- 35 A steht für
 H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-Alkyl-aryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H-, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl; RA²-RA³ können zusammen auch einen Ring mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden), RA⁴OCO₂(RA⁴ gleich C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA⁴OCOR², NO₂, RA⁴CONRA², RA¹O, RA²RA³N, RA¹S, HO-SO₂, RA²RA³N-SO₂, Cl, Phenoxy, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P, RA¹-N(OH)-CO, RA¹RA²NCONRA³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2
- 45 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, OCH₃, CF₃, CH₃, NO₂ substituiert sein kann;

B steht für

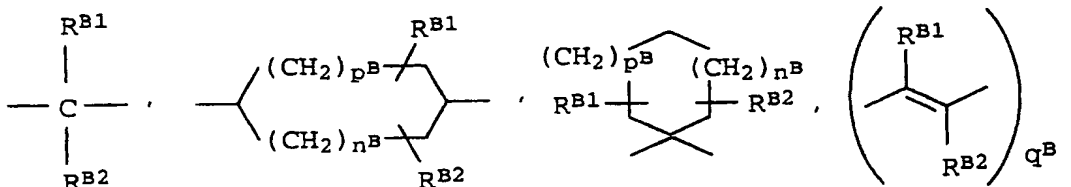


$$5 \quad 1^B = 0, 1, 2, 3;$$

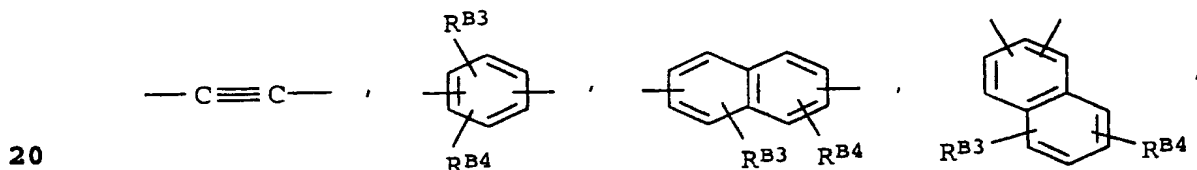
$$m^B = 0, 1, 2, 3, 4, 5;$$

L^B gleich

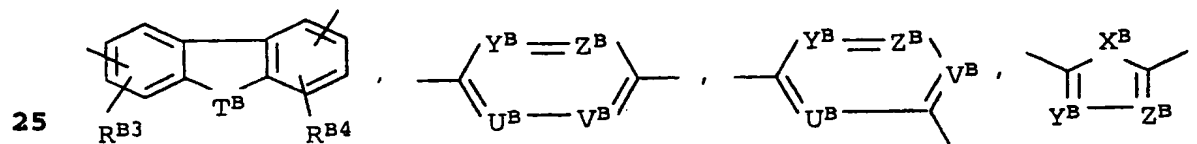
10



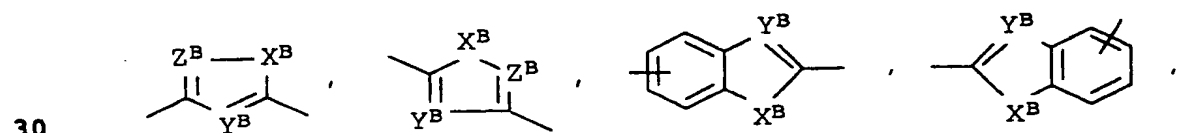
15



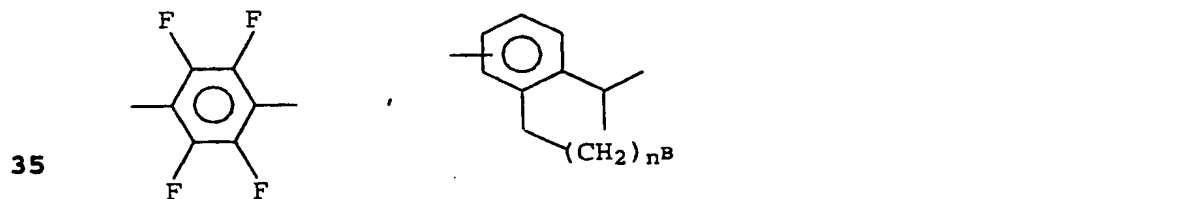
20



25



30



35

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring
 ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschie-
 40 denen Resten aus der Gruppe CH_3 , CF_3 , Br , Cl , F substituiert sein
 kann, oder mit R^8OOC -(R^8 gleich H , C_{1-3} -alkyl) substituiert sein
 kann;
 mit

$$45 \quad n^B = 0, 1, 2;$$

$$p^B = 0, 1, 2;$$

$$q^B = 1, 2, 3;$$

R^{B1} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, C_{0-3} -Alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl, OH, OCH_3 ;

R^{B2} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;

5

R^{B3} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, $R^{B5}OCO$ (R^{B5} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl), $R^{B6}-O$ (R^{B6} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;

10

R^{B4} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $R^{B6}-O$, Cl, Br, F, CF_3 ;

R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

T^B gleich CH_2 , O, S, NH, N- C_{1-6} -Alkyl;

15

X^B gleich O, S, NH, N- C_{1-6} -Alkyl;

Y^B gleich $=CH-$, $=C-C_{1-6}-Alkyl$, $=N-$, $=C-Cl$;

20

Z^B gleich $=CH-$, $=C-C_{1-6}-Alkyl$, $=N-$, $=C-Cl$;

U^B gleich $=CH-$, $=C-C_{1-6}-Alkyl$, $=N-$, $=C-O-C_{1-3}-Alkyl$;

25

V^B gleich $=CH-$, $=C-C_{1-6}-Alkyl$, $=N-$, $=C-O-C_{1-3}-Alkyl$.

B steht weiterhin für

$-(CH_2)_{1^B}-L^B-M^B-L^B-(CH_2)_{m^B}$, wobei

30 1^B und m^B oben angegebene Bedeutung besitzen und die beiden Gruppen L^B unabhängig voneinander für die gleichen oder verschiedene genannten Reste stehen;

M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH_2 , CH_2-CH_2 , CH_2-O , $O-CH_2$, CH_2-S , $S-CH_2$, CO, SO_2 , $CH=CH$, $C\equiv C$;

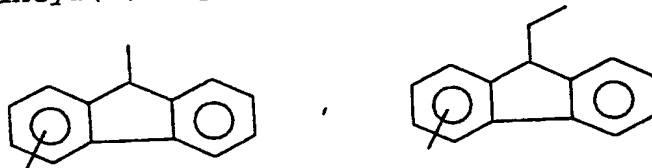
35

B kann weiterhin stehen für

-adamantyl(1)-, adamantyl(2)-, -adamantyl(1)- CH_2- ,

-adamantyl(2)- CH_2- ,

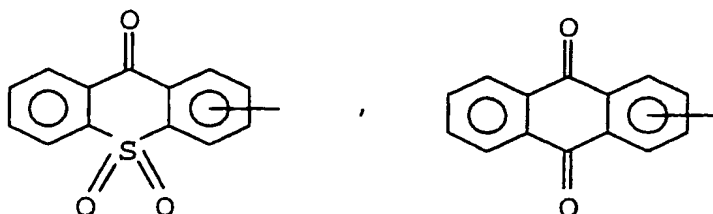
40



45 A-B kann weiterhin stehen für

19

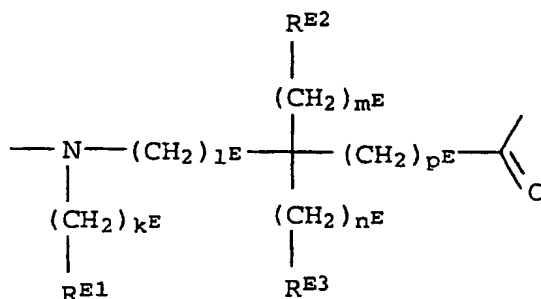
5



D steht für eine Einfach-Bindung bzw.
für CO, OCO, NR^{D1}-CO (R^{D1} gleich H, C₁₋₄-Alkyl, C₀₋₃-Alkyl-
10 aryl), SO₂, NR^{D1}SO₂;

E steht für eine Einfach-Bindung oder für

15



20

mit

25

k^E = 0, 1, 2;

l^E = 0, 1, 2;

m^E = 0, 1, 2, 3;

n^E = 0, 1, 2;

30

p^E = 0, 1, 2;

RE¹ bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl (ins-
besondere Phenyl oder Naphthyl), Heteroaryl (insbesondere
35 Pyridyl, Thienyl, Imidazolyl, Indolyl), C₃₋₈-Cycloalkyl
mit ankondensiertem Phenylring, wobei die vorgenannten
Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten
der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br tragen
können;

40

RE¹ bedeutet weiterhin RE⁴OCO-CH₂- (RE⁴ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl,
C₁₋₃-Alkylaryl);

45

RE² bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl (ins-
besondere Phenyl oder Naphthyl), Heteroaryl (insbesondere
Pyridyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Indolyl), Tetra-
hydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, C₃₋₈-Cycloalkyl mit
ankondensiertem Phenylring, wobei die vorgenannten Reste

bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br, tragen können, CH(CH₃)OH, CH(CF₃)₂;

5 RE³ bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl (insbesondere Phenyl oder Naphthyl), Heteroaryl (insbesondere Pyridyl, Thienyl, Imidazolyl, Indolyl), C₃₋₈-Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring, wobei die vorgenannten
10 Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br tragen können;

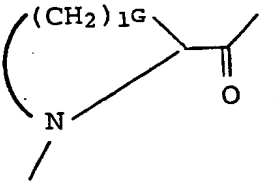
RE² und RE¹ können zusammen auch eine Brücke mit (CH₂)₀₋₄, CH=CH, CH₂-CH=CH, CH=CH-CH₂-Gruppen bilden;

15 die unter RE¹ und RE² genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter RE² und RE³ genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;

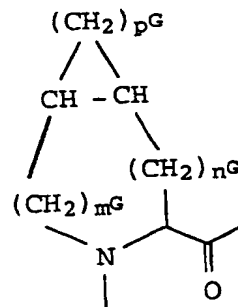
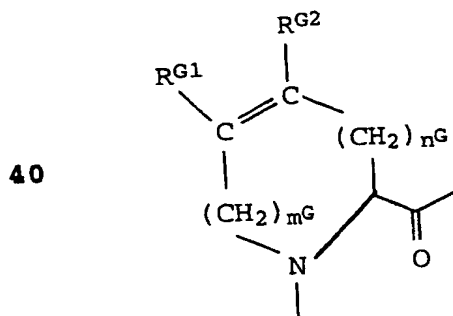
20 RE² steht weiterhin für CORE⁵ (RE⁵ gleich OH, O-C₁₋₆-Alkyl, OC₁₋₃-Alkylaryl), CONRE⁶RE⁷ (mit RE⁶ bzw. RE⁷ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl);

25 E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

G bedeutet

30  mit 1^G = 2, 3, 4 und 5, wobei eine CH₂-Gruppe des Rings durch O, S, NH, NC₁₋₃-Alkyl, CHOH, CHOC₁₋₃-Alkyl, C(C₁₋₃-Alkyl)₂, CH(C₁₋₃-Alkyl), CHF, CHCl, CF₂ ersetzt sein kann;

35



45 mit

m^G = 0, 1, 2;

$$\begin{aligned}n^G &= 0, 1, 2; \\p^G &= 1, 2, 3, 4;\end{aligned}$$

RG¹ H, C₁-C₆-Alkyl, Aryl;

5

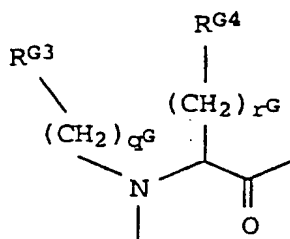
RG² H, C₁-C₆-Alkyl, Aryl;

RG¹ und RG² können zusammen auch eine -CH=CH-CH=CH-Kette bilden;

10

weiterhin steht G für

15



20

mit

$$\begin{aligned}q^G &0, 1, 2; \\r^G &0, 1, 2;\end{aligned}$$

25

RG³ H, C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl;

RG⁴ H, C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl (insbesondere Phenyl, Naphthyl);

30

K bedeutet



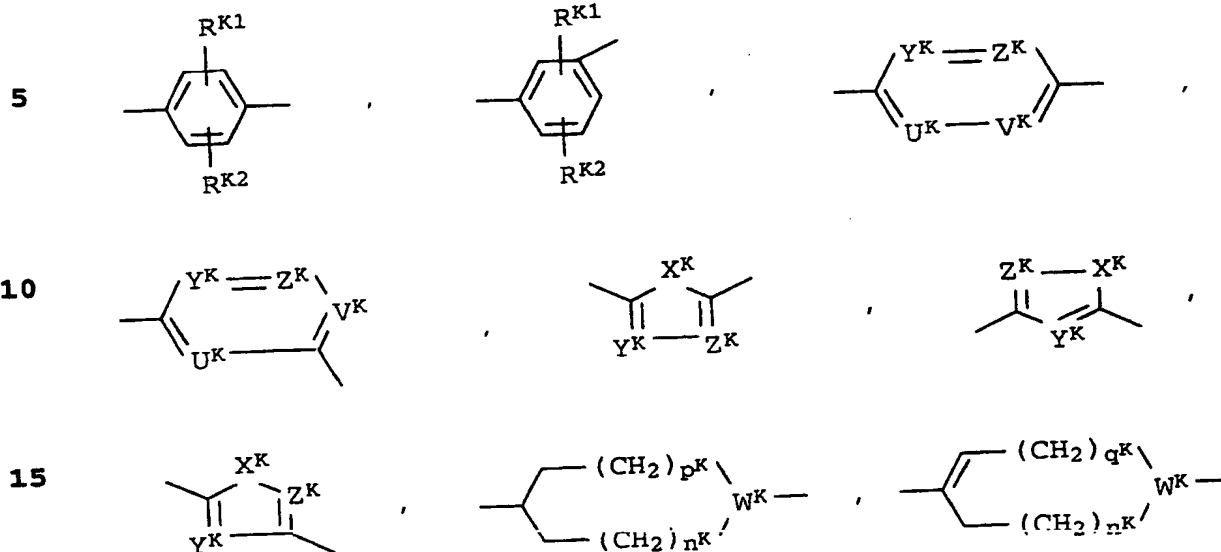
$$n^K = 0, 1, 2, 3;$$

35

Q^K gleich C₂₋₆-Alkyl, wobei die Kette geradkettig oder verzweigt sein kann und wobei bis zu zwei CH₂-Gruppen durch O oder S ersetzt sein können;

40

45

Q^K gleich

20 mit

RK1 gleich H, C₁₋₃-Alkyl, OH, O-C₁₋₃-Alkyl, F, Cl, Br;RK2 gleich H, C₁₋₃-Alkyl, O-C₁₋₃-Alkyl, F, Cl, Br;

25

X^K gleich O, S, NH, N-C₁₋₆-Alkyl;Y^K gleich =CH-, =C-C₁₋₆-Alkyl, =N-, =C-Cl;

30

Z^K gleich =CH-, =C-C₁₋₆-Alkyl, =N-, =C-Cl;U^K gleich =CH-, =C-C₁₋₆-Alkyl, =N-, =C-O-C₁₋₃-Alkyl;

35

V^K gleich =CH-, =C-C₁₋₆-Alkyl, =N-, =C-O-C₁₋₃-Alkyl;

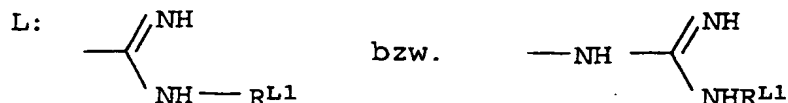
40

W^K gleich $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{array}$ — oder $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$ — , wobei im letzteren Fall L keine Guanidingruppe sein darf;

n^K = 0, 1, 2;p^K = 0, 1, 2;

45

q^K = 1, 2;



5

mit

RL^1 gleich H, OH, O- C_{1-6} -Alkyl, O-(CH_2) $_{0-3}$ -Phenyl,
CO- C_{1-6} -Alkyl, CO $_2$ - C_{1-6} -Alkyl, CO $_2$ - C_{1-3} -Alkylaryl.

10

Der Begriff C_{1-x} -Alkyl umfaßt alle geradkettigen und verzweigten Alkylketten mit einem bis x -Kohlenstoffatomen.

Der Begriff C_{3-8} -Cycloalkyl steht für carbocyclische gesättigte

15 Reste mit 3- bis 8 Kohlenstoffatomen.

Der Begriff Aryl steht für carbocyclische Aromaten mit 6 bis 14 C-Atomen, insbesondere für Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl.

20 Der Begriff Heteroaryl steht für Fünf- und Sechsring-Aromaten mit mindestens einem Heteroatom N, O oder S, insbesondere für Pyridyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl; dabei können auch zwei aromatische Ringe kondensiert sein, wie z.B. Indol, N- C_{1-3} -Alkylindol, Benzothiophen, Benzothiazol, Benzimidazol,
25 Chinolin, Isochinolin.

Der Begriff C_{x-y} -Alkylaryl steht für carbocyclische Aromaten, die über eine Alkylgruppe mit X, $x+1$, ... $y-1$ oder y C-Atomen mit dem Gerüst verknüpft sind.

30

Gegenstand der Erfindung sind weiter Verbindungen, die das Strukturelement



35

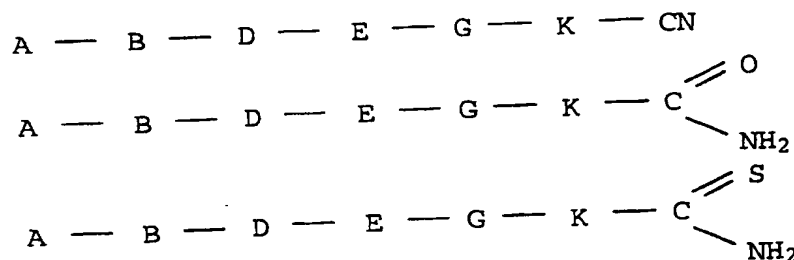
enthalten, worin G, K und L die oben angegebene Bedeutung besitzen. Bevorzugt nimmt G-K-L die Bedeutung der unten genannten neuen Verbindungen an. Das Strukturfragment ist als Bestandteil von Komplement-Inhibitoren und insbesondere von C_{1s} - oder/und

40 C_{1r} -Inhibitoren wertvoll.

Gegenstand der Erfindung sind weiter die Zwischenprodukte der folgenden Formeln

45

5



- 10 worin A, B, D, E, G und K die Bedeutung der folgenden neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen.

Die neuen Zwischenprodukte dienen zur Herstellung der Verbindungen I und sind wertvolle Bausteine für die Synthese von Serinprotease-Inhibitoren.

- Die Verbindungen der Formel I können als solche oder in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin.

- 25 Die neuen Verbindungen der Formel I sind kompetitive Inhibitoren des Komplementsystems, besonders von C_{1s}, sowie weiter von C_{1r}.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal, rektal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

- Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 10 und 2000 mg bei oraler Gabe und zwischen etwa 1 und 200 mg bei parenteraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Depotform gegeben werden.

- 40 Die Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließ-

regulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergierungsmitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978).

- 5 Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

Unter Prodrugs werden Verbindungen verstanden, die in vivo (z.B. first pass Metabdisums) in die pharmakologisch aktiven

- 10 Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

Die Erfindung betrifft außerdem folgende neue Verbindungen A-B-D-E-G-K-L und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten. Des weiteren eignen sich diese Verbindungen als besonders gute

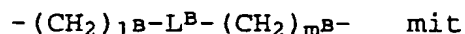
- 15 Komplementinhibitoren.

Hierbei gilt:

A steht für

- 20 H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H-, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl); RA⁴OCONRA² (RA⁴ gleich C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkyl-aryl), RA⁴CONRA², RA¹O, RA²RA³N, HO-SO₂-, Phenoxy, RA²RA³N-SO₂,
25 Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P-, NO₂, RA¹-N(OH)-CO-, RA¹RA²NCONR-A³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, CF₃, CH₃, OCH₃, NO₂ substituiert sein kann;

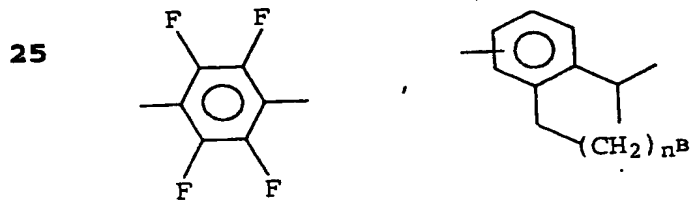
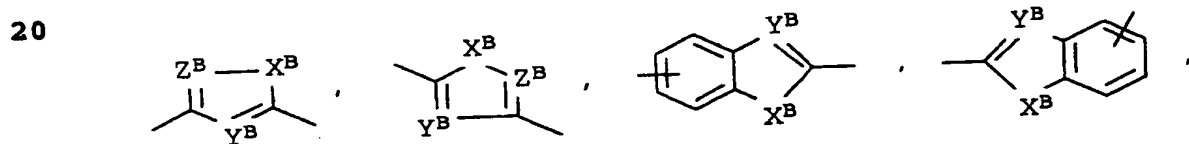
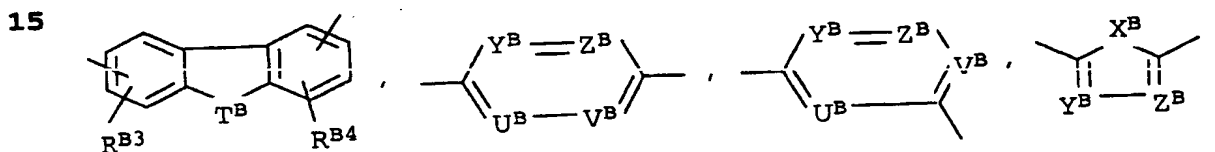
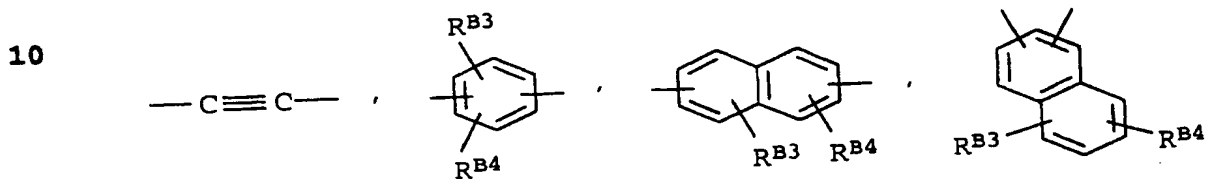
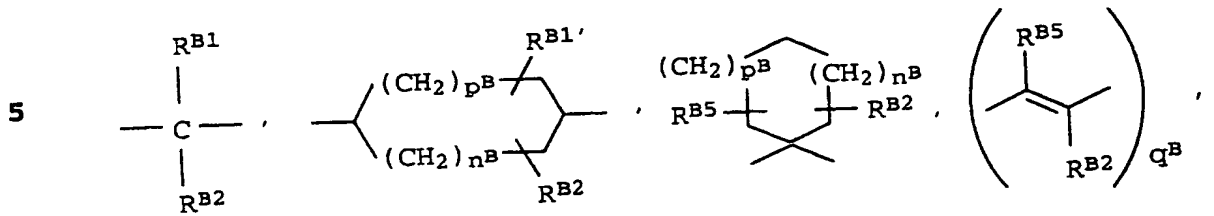
- 30 B steht für



- 35 $1^B = 0, 1, 2, 3;$
 $m^B = 0, 1, 2;$

40

45

L^B gleich

30 wobei in den vorgenannten Ringsystem jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH₃, CF₃, Br, Cl, F substituiert sein kann, oder mit R⁸OOC- (R⁸ gleich H, C₁₋₃-alkyl) substituiert sein
35 kann;

mit

40

$$\begin{aligned} n^B &= 0, 1, 2; \\ p^B &= 0, 1, 2; \\ q^B &= 1, 2, 3; \end{aligned}$$

RB¹ gleich C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl, C₀₋₃-Alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, OH, OCH₃;

45 RB² gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl;

R^{B3} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;
 $R^{B5}OCO$ (R^{B5} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl), $R^{B6}-O$
 (R^{B6} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;

5 R^{B4} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $R^{B6}-O$, Cl, Br, F, CF_3 ;

R^{B5} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;

T^B gleich CH_2 , O, S, NH, N- C_{1-6} -Alkyl;

10

$R^{B1'}$ gleich H, C_{1-6} -alkyl, C_{0-3} -alkylaryl, C_{0-3} -alkylheteroaryl,
 C_{0-3} -alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl;

R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

15

X^B gleich O, S, NH, N- C_{1-6} -Alkyl;

Y^B gleich $=CH-$, $=N-$, $=\overset{|}{C}-Cl$;

20

Z^B gleich $=CH-$, $=N-$, $=\overset{|}{C}-Cl$;

U^B gleich $=CH-$, $=N-$;

25 V^B gleich $=CH-$, $=N-$;

B steht weiterhin für
 $-(CH_2)_{1B}-L^B-M^B-L^B-(CH_2)_{mB}$, wobei

1^B und m^B oben angegebene Bedeutung besitzen und die beiden
 30 Gruppen L^B unabhängig voneinander für die unter L^B genannten
 Reste stehen;

M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH_2 , CH_2-CH_2 , CH_2-O , $O-CH_2$,
 CH_2-S , $S-CH_2$, CO, SO_2 , $CH=CH$, $C\equiv C$;

35

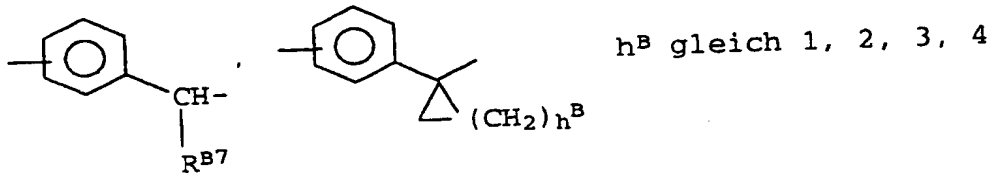
B steht weiterhin für
 $-adamantyl(1)-CH_2-$, $-adamantyl(2)-CH_2-$, $-adamantyl(1)-$,
 $-adamantyl(2)-$,

40



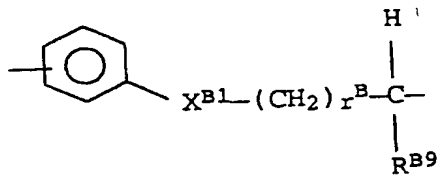
45 B kann weiterhin stehen für

28



(R^{B7} gleich C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl)

10 B kann weiterhin stehen für



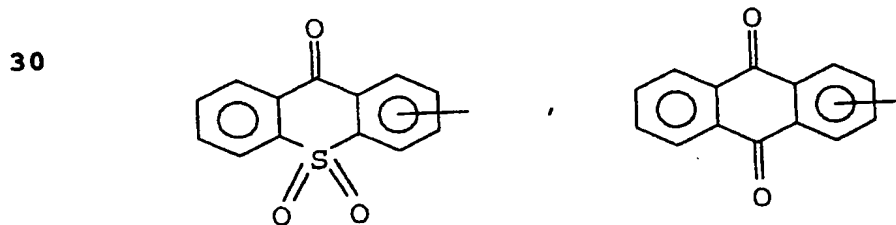
mit X^{B1} gleich einer Bindung, O, S, oder



mit r^B gleich 0, 1, 2, 3;

25 mit R^{B9} gleich H, C_{1-3} -alkyl;

A-B kann stehen für



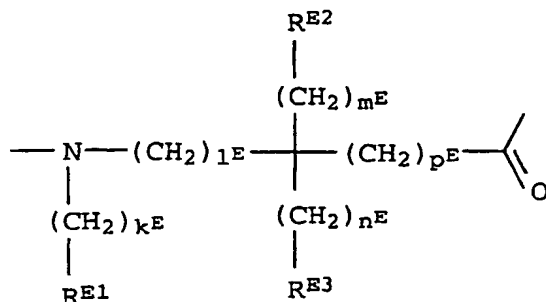
35 D steht für eine Einfach-Bindung bzw. für CO, OCO, NR^{D1} -CO (R^{D1} gleich H, C_{1-4} -Alkyl, C_{0-3} -Alkyl-aryl), SO_2 , $NR^{D1}SO_2$;

40 E steht für eine Einfach-Bindung oder für

45

29

5



10

mit

 $\text{k}^{\text{E}} = 0, 1, 2;$ $\text{l}^{\text{E}} = 0, 1, 2;$ 15 $\text{m}^{\text{E}} = 0, 1, 2, 3;$ $\text{n}^{\text{E}} = 0, 1, 2;$ $\text{p}^{\text{E}} = 0, 1, 2;$

20

RE^1 bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl (insbesondere Phenyl oder Naphthyl), Pyridyl, Thienyl, C_{3-8} -Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, O-C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br tragen können;

25

RE^1 bedeutet weiterhin $\text{RE}^4\text{OCO-CH}_2$ (RE^4 gleich H, C_{1-12} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl);

30

RE^2 bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, O-C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br tragen können, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$;

35

RE^3 bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, O-C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br tragen können;

40

RE^2 und RE^1 können zusammen auch eine Brücke mit $(\text{CH}_2)_{0-4}$, CH=CH , $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$, CH=CH-CH_2 -Gruppen bilden;

45

die unter RE^1 und RE^2 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter RE^2 und RE^3 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;

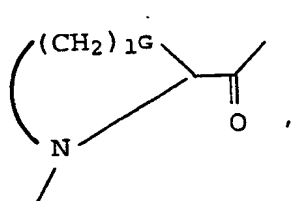
30

RE² steht weiterhin für CORE⁵ (RE⁵ gleich OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₃-Alkylaryl);

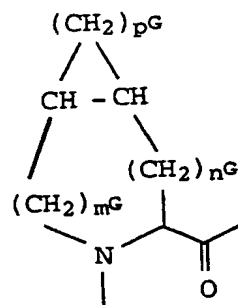
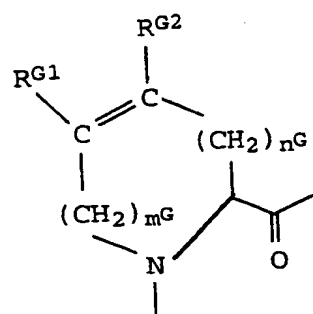
der Baustein E liegt, wenn er asymmetrisch substituiert ist,
5 vorzugsweise in der R-Konfiguration vor;

E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

10 G bedeutet



mit 1^G = 2, 3, 4 und 5,
wobei eine CH₂-Gruppe des Rings durch
O, S, NH, CF₂, CHF, CH(C₁₋₃-Alkyl) ersetzt
sein kann;



mit

m^G = 0, 1, 2;

n^G = 0, 1, 2;

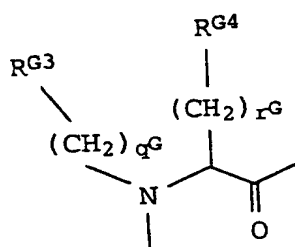
30 p^G = 1 oder 3;

RG₁, RG₂ = H;

RG₁ und RG₂ können zusammen auch eine CH=CH-CH=CH-Kette bilden;

35

weiterhin steht G für



45 mit

q^G 0, 1, 2;

r^G 0, 1, 2;

RG^3 H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl;

5 RG^4 H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Phenyl;

K bedeutet

$NH-(CH_2)_{n^K}-Q^K$ mit

10

$n^K = 1, 2$;

Q^K gleich

15



X^K gleich O, S, NH, N- C_1 - C_6 -Alkyl;

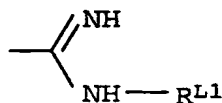
20

Y^K gleich $=CH-$, $=C-C_1$ - C_3 -Alkyl, $=N-$, $=C-Cl$;

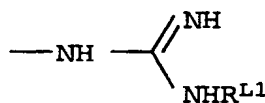
Z^K gleich $=CH-$, $=C-C_1$ - C_3 -Alkyl, $=N-$, $=C-Cl$;

25

L:



bzw.



mit

30 R^{L1} gleich H, OH, O- C_1 - C_6 -Alkyl, O- $(CH_2)_{0-3}$ -Phenyl, CO- C_1 - C_6 -Alkyl, CO₂- C_1 - C_6 -Alkyl, CO₂- C_1 - C_3 -Alkylaryl.

Die Erfindung betrifft außerdem folgende neue Verbindungen, deren Tautomere, physiologisch verträglichen Salze und Prodrugs der

35 Formel A-B-D-E-G-K-L und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten. Des weiteren eignen sich diese Verbindungen als besonders gute Komplementinhibitoren.

Hierbei gilt:

40 A steht für

H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl-SO₂, RA^1OCO (RA^1 gleich H, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_3 - C_8 -cycloalkyl, C_1 - C_3 -alkyl- C_3 - C_8 -cycloalkyl, C_1 - C_3 -Alkylaryl), RA^2RA^3NCO (RA^2 gleich H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_0 - C_3 -Alkylaryl, C_0 - C_3 -Alkylheteroaryl; RA^3 gleich H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_0 - C_3 -Alkylaryl), $RA^4OCONRA^2$, RA^4CONRA^2 , (RA^4 gleich C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_3 -alkylaryl), RA^1O , Phenoxy, RA^2RA^3N , HO-SO₂, $RA^2RA^3N-SO_2$, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P, NO₂, $RA^1-N(OH)-CO$, $RA^1RA^2NCONRA^3$,

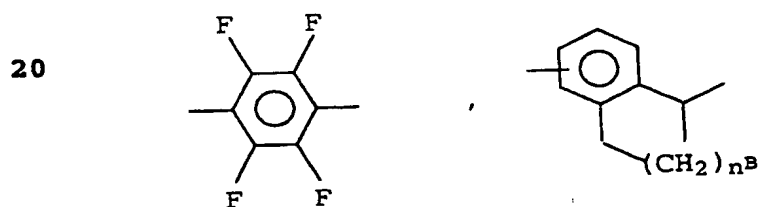
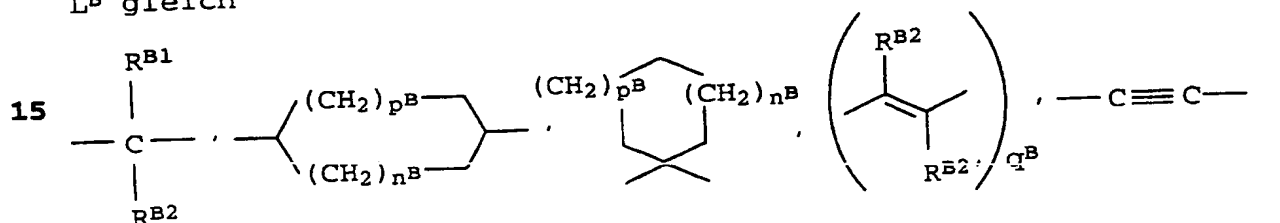
45

32
wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen
Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, OCH₃, CH₃, CF₃, NO₂ substi-
tuiert sein kann;

5 B steht für

$$-(\text{CH}_2)_{1B}-\text{L}^B-(\text{CH}_2)_{mB}- \quad \text{mit}$$
$$l^B = 0, 1, 2, 3;$$
$$10 \ m^B = 0, 1, 2, 3;$$

LB gleich



25 wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring
ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder ver-
30 schiedenen Resten aus der Gruppe CH_3 , CF_3 , Br, Cl, F substi-
tuiert sein kann, oder mit $\text{R}^8\text{OOC-}$ (R^8 gleich H, $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$)
substituiert sein kann;

mit

$$n^B = 0, 1, 2;$$

35 $p^B = 0, 1, 2;$

$$q^B = 1, 2, 3;$$

RB1 gleich C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl, C₀₋₃-Alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, OH, OCH₃;

40 R^{B2} gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl.

R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

45 R^{B2'} gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl,
C₀₋₃-Alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl;

B steht weiterhin für -adamantyl(1)-, -adamantyl(1)-CH₂-,
-adamantyl(2)-, -adamantyl(2)-CH₂-,

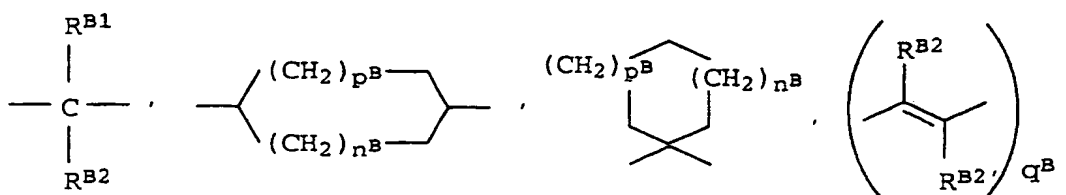
5



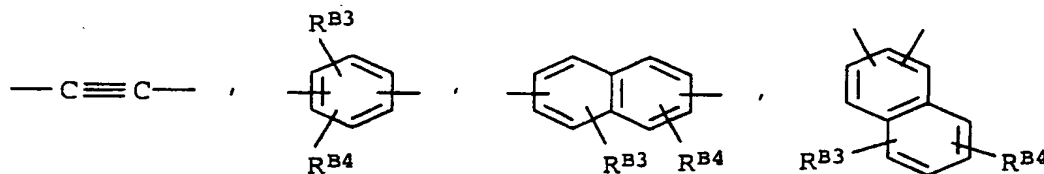
10

B steht weiterhin für -(CH₂)_{1^B}-L^{B1}-M^B-L^{B2}-(CH₂)_{m^B}-, wobei l^B und
m^B obenangegebene Bedeutung besitzen und die beiden Gruppen
L^{B1} und L^{B2} unabhängig voneinander für folgende Reste stehen:

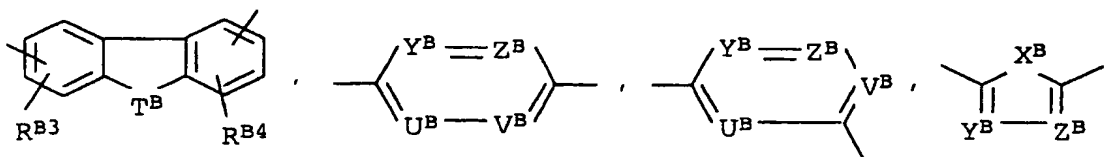
15



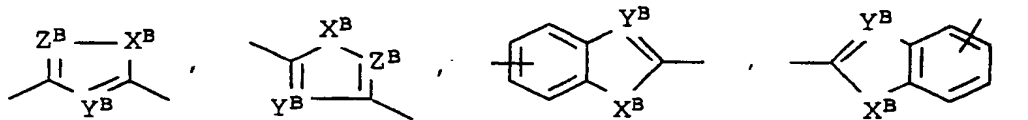
20



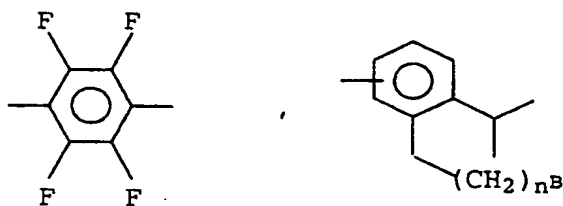
25



30



35



40

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring
ankondensiert sein kann;
mit

$$n^B = 0, 1, 2;$$

$p^B = 0, 1, 2;$

$q^B = 1, 2, 3;$

5 R^{B1} gleich H (nur für L^{B2}), C_{1-6} -Alkyl (nur für L^{B2}),
 C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, C_{0-3} -Alkyl-
 C_{3-8} -cycloalkyl, OH, OCH_3 ;

R^{B2} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;

10 $R^{B2'}$ gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl,
 C_{0-3} -Alkyl- C_{3-8} -Cycloalkyl;

15 R^{B3} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl,
 $R^{B5}OCO$ (R^{B5} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl), $R^{B6}-O$
(R^{B6} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;

R^{B4} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $R^{B6}-O$, Cl, Br, F, CF_3 ;

20 T^B gleich CH_2 , O, S, NH, N- C_{1-6} -Alkyl;

X^B gleich O, S, NH, N- C_{1-6} -Alkyl;

25 Y^B gleich $=CH-$, $=\overset{|}{C}-C_{1-6}-Alkyl$, $=N-$, $=\overset{|}{C}-Cl$;

Z^B gleich $=CH-$, $=\overset{|}{C}-C_{1-6}-Alkyl$, $=N-$, $=\overset{|}{C}-Cl$;

U^B gleich $=CH-$, $=\overset{|}{C}-C_{1-6}-Alkyl$, $=N-$, $=\overset{|}{C}-O-C_{1-3}-Alkyl$;

30 V^B gleich $=CH-$, $=\overset{|}{C}-C_{1-6}-Alkyl$, $=N-$, $=\overset{|}{C}-O-C_{1-3}-Alkyl$.

R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

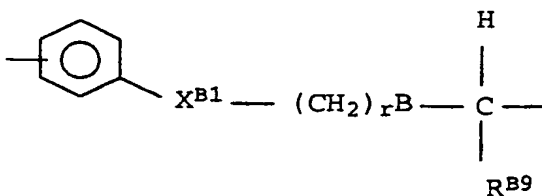
35 M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH_2 , CH_2-CH_2 , CH_2-O ,
 $O-CH_2$, CH_2-S , $S-CH_2$, CO, SO_2 , $CH=CH$, $C\equiv C$;

B kann weiterhin stehen für

40

45

5



mit X^{B1} gleich eine Bindung, O, S oder $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—}$;

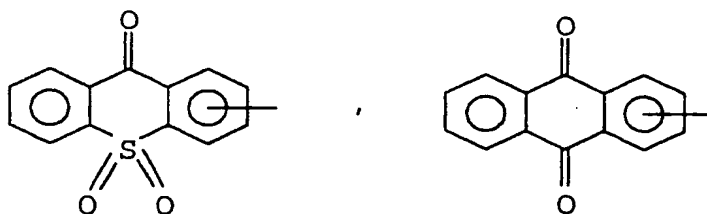
10

mit r^B gleich 0, 1, 2, 3;

mit R^{B9} gleich H, C_{1-3} -alkyl;

15 A-B kann stehen für

20

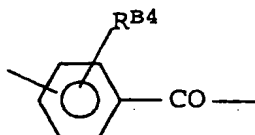


25

D steht für eine Einfach-Bindung bzw.
für CO, OCO, $NR^{D1}\text{—CO}$ (R^{D1} gleich H, C_{1-4} -Alkyl, C_{0-3} -Alkyl-aryl), SO_2 , $NR^{D1}SO_2$;

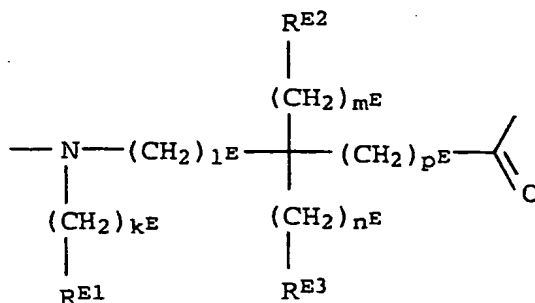
B-D kann stehen für

30



35 E steht für eine Einfach-Bindung oder für

40



45

$k^E = 0, 1, 2;$

$l^E = 0, 1, 2;$

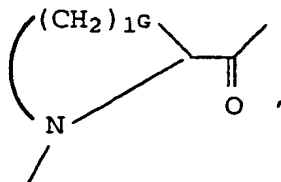
$m^E = 0, 1, 2, 3;$

$n^E = 0, 1, 2;$

$p^E = 0, 1, 2;$

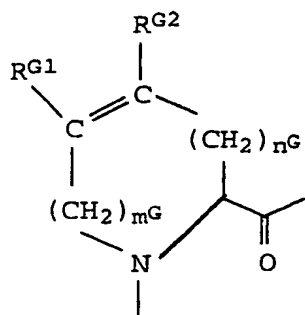
- 5 RE^1 bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, C_{3-8} -Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br tragen können;
- 10 RE^1 bedeutet weiterhin $RE^4OCO-CH_2$ (RE^4 gleich H, C_{1-12} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl;
- 15 RE^2 bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, OH, O- C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br tragen können, $CH(CH_3)OH$, $CH(CF_3)_2$;
- 20 RE^3 bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br tragen können;
- 25 RE^2 und RE^1 können zusammen auch eine Brücke mit $(CH_2)_{0-4}$, $CH=CH$, $CH_2-CH=CH$, $CH=CH-CH_2$ -Gruppen bilden;
- 30 die unter RE^1 und RE^2 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter RE^2 und RE^3 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;
- RE^2 steht weiterhin für COR^{E5} (RE^5 gleich OH, O- C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-3} -Alkylaryl);
- 35 der Bautein E liegt, wenn er asymmetrisch substituiert ist, vorzugsweise in der R-Konfiguration vor;
- 40 E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;
- G bedeutet

5

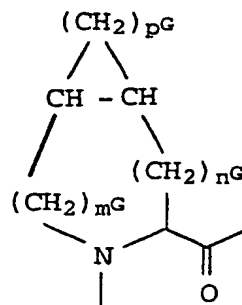


mit $1^G = 2, 3, 4$ und 5 ,
wobei eine CH_2 -Gruppe des Rings durch
 O , S , NH , CHF , CF_2 , $\text{CH}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})$ er-
setzt sein kann

10



15



mit

 $m^G = 0, 1, 2;$ $n^G = 0, 1, 2;$ $p^G = 1$ oder $3;$

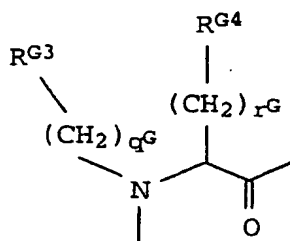
20

 $\text{RG}1 \text{ H};$ $\text{RG}2 \text{ H};$

$\text{RG}1$ und $\text{RG}2$ können zusammen auch eine $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$ -Kette bilden;

25 weiterhin steht G für

30



mit

35

 $q^G = 0, 1, 2;$ $r^G = 0, 1, 2;$ $\text{RG}3 \text{ H, C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl, C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl};$

40

 $\text{RG}4 \text{ H, C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl, C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl, Phenyl};$

K bedeutet

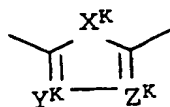
45

$\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n^K}-\text{Q}^K$ mit

$$n^K = 1, 2;$$

Q^K gleich

5



X^K gleich O, S, NH, N-C₁₋₆-Alkyl;

10

Y^K gleich =CH-, $\begin{array}{c} | \\ \text{=C-C}_{1-3}\text{-Alkyl} \end{array}$, =N-, $\begin{array}{c} | \\ \text{=C-Cl} \end{array}$;

Z^K gleich =CH-, $\begin{array}{c} | \\ \text{=C-C}_{1-3}\text{-Alkyl} \end{array}$, =N-, $\begin{array}{c} | \\ \text{=C-Cl} \end{array}$;

15



mit

20 $RL1$ gleich H, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-(CH₂)₀₋₃-Phenyl, CO-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₅-Alkylaryl.

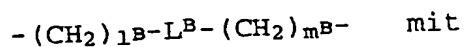
Die Erfindung betrifft außerdem folgende neue Verbindungen, deren Tautomere, physiologisch verträglichen Salze und Prodrugs der Formel A-B-D-E-G-K-L und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten. Des weiteren eignen sich diese Verbindungen als besonders gute Komplementinhibitoren. Hierbei gilt:

30 A steht für

H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl), RA⁴OCNRA², RA⁴CONRA², (RA⁴ ist gleich C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkylaryl), RA¹O, Phenoxy, RA²RA³N, HO-SO₂, RA²RA³N-SO₂, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P, NO₂, RA¹-N(OH)-CO-; RA¹RA²NCONRA³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Br, CH₃, CF₃, OCH₃, NO₂ substituiert sein kann;

40

B steht für



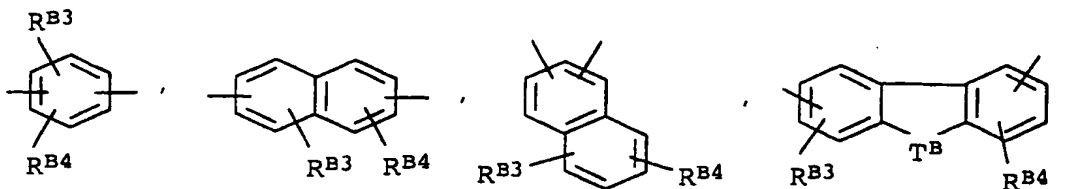
45

$$1B = 0, 1, 2, 3;$$

$$m^B = 0, 1, 2, 3, 4, 5;$$

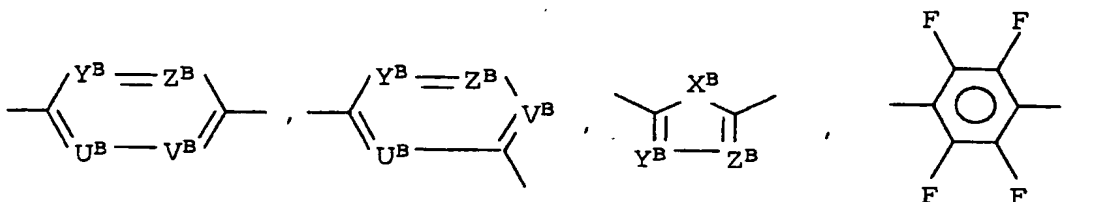
L^B gleich

5

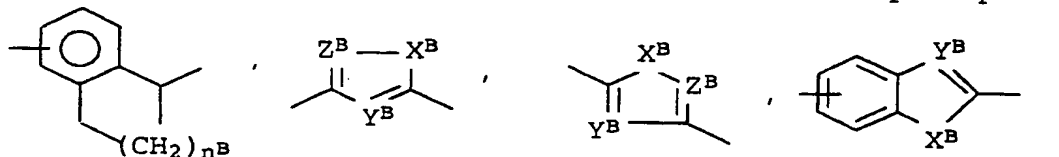


10

15



20



25

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH_3 , CF_3 , F , Cl , Br substituiert sein kann, oder mit $\text{R}^8\text{OOC-}$ (R^8 gleich H , C_{1-3} -alkyl) substituiert sein kann;

30

$\text{R}^{\text{B}3}$ gleich H , C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, $\text{R}^{\text{B}5}\text{OCO}$ ($\text{R}^{\text{B}5}$ gleich H , C_{1-6} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl), $\text{R}^{\text{B}6}\text{-O}$ ($\text{R}^{\text{B}6}$ gleich H , C_{1-6} -Alkyl), F , Cl , Br , NO_2 , CF_3 ;

35

$\text{R}^{\text{B}4}$ gleich H , C_{1-6} -Alkyl, $\text{R}^{\text{B}6}\text{-O}$, Cl , Br , F , CF_3 ;

T^{B} gleich CH_2 , O , S , NH , N-C_{1-6} -Alkyl;

40

X^{B} gleich O , S , NH , N-C_{1-6} -Alkyl;

Y^{B} gleich $=\text{CH-}$, $=\text{N-}$, $=\text{C-Cl}$;

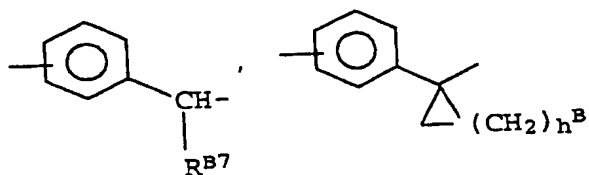
45

Z^{B} gleich $=\text{CH-}$, $=\text{N-}$, $=\text{C-Cl}$;

U^B gleich =CH-, =N-;

V^B gleich =CH-, =N-;

5 B kann weiterhin stehen für



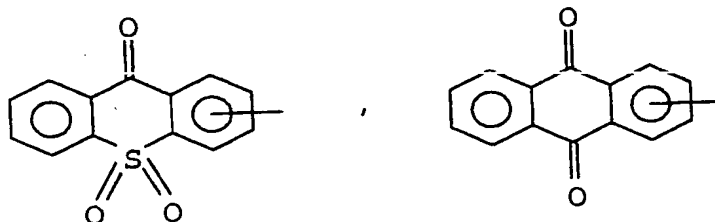
h^B gleich 1, 2, 3, 4

10

(R^{B7} gleich C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl)

A-B kann stehen für

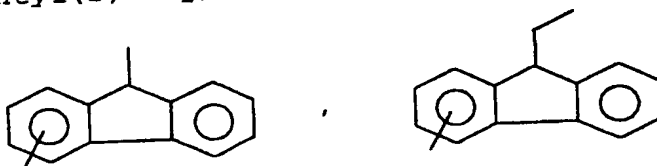
15



20

B kann weiterhin stehen für
-adamantyl(1)-, adamantyl(2)-, -adamantyl(1)-CH₂-,
adamantyl(2)-CH₂,

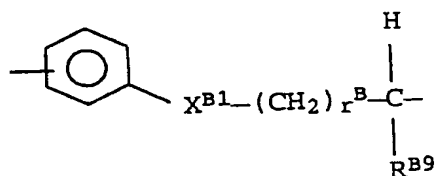
25



30

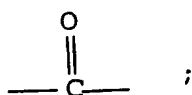
B kann weiterhin stehen für

35



40

mit X^{B1} gleich einer Bindung, O, S, oder



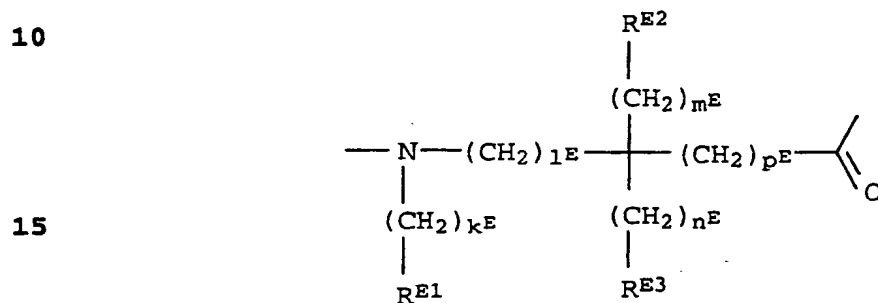
45

mit r^B gleich 0, 1, 2, 3;
mit R^{B9} gleich H, C_{1-3} -alkyl;

D steht für eine Einfach-Bindung bzw.

5 für $-NR^{D1}-CO$ (R^{D1} gleich H, C_{1-4} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl),
 $-NR^{D1}SO_2$;

E steht für eine Einfach-Bindung oder für



mit

20 $k^E = 0, 1, 2$;
 $l^E = 0, 1, 2$;
 $m^E = 0, 1, 2, 3$;
 $n^E = 0, 1, 2$;
 $p^E = 0, 1, 2$;

25

R^{E1} bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl (insbesondere Phenyl oder Naphthyl), Pyridyl, Thienyl, C_{3-8} -Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br tragen können;

30

R^{E1} bedeutet weiterhin $R^{E4}OCO-CH_2$ (R^{E4} gleich H, C_{1-12} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl);

35 R^{E2} bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alky, F, Cl, Br tragen können, $CH(CH_3)OH$, $CH(CF_3)_2$;

40

R^{E3} bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br tragen können;

45 R^{E2} und R^{B1} können zusammen auch eine Brücke mit $(CH_2)_{0-4}$, $CH=CH$, $CH_2-CH=CH$, $CH=CH-CH_2$ -Gruppen bilden;

die unter RE^1 und RE^2 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter RE^2 und RE^3 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;

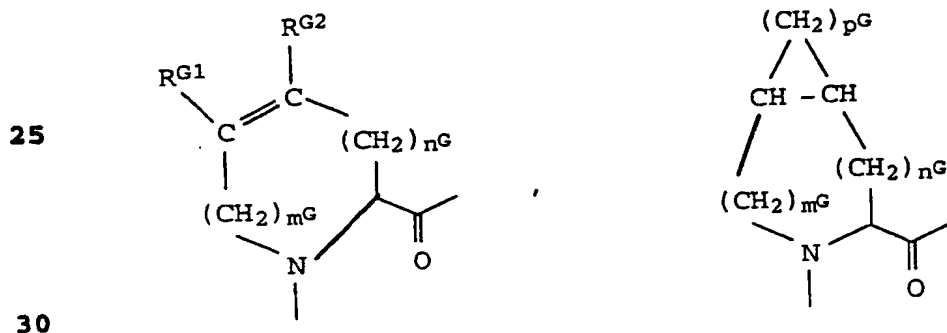
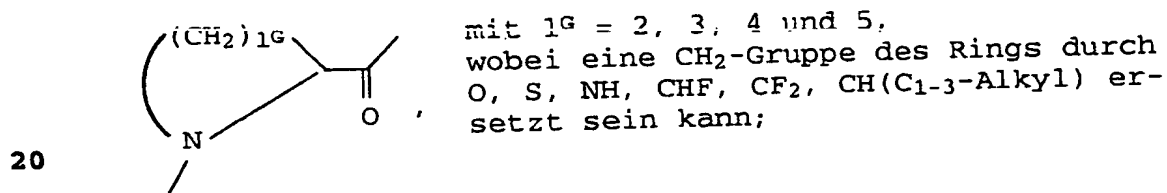
5

RE^2 steht weiterhin für COR^{E5} (RE^5 gleich OH, O-C₁₋₆-Alkyl, OC₁₋₃-Alkylaryl);

der Bautein E liegt, wenn er asymmetrisch substituiert ist,
10 vorzugsweise in der R-Konfiguration vor;

E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

15 G bedeutet



mit

$m^G = 0, 1, 2$;
35 $n^G = 0, 1, 2$;
 $p^G = 1$ oder 3 ;

RG^1 H;

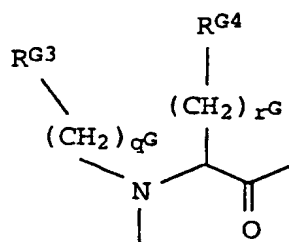
40 RG^2 H;

RG^1 und RG^2 können zusammen auch eine $CH=CH-CH=CH$ -Kette bilden;

weiterhin steht G für

45

5



mit

10

 q^G 0, 1, 2; r^G 0, 1, 2; RG^3 H, C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl;

15

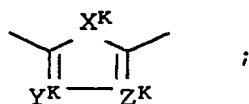
 RG^4 H, C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl;

K bedeutet

20

NH-(CH₂)_{n^K}-Q^K mit $n^K = 1, 2;$

25

Q^K gleich

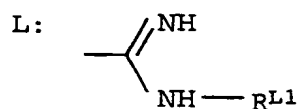
30

 X^K gleich O, S, NH, N-C₁₋₆-Alkyl;

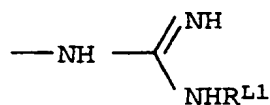
35

 Y^K gleich =CH-, =C-C₁₋₆-Alkyl, =N-, =C-Cl; Z^K gleich =CH-, =C-C₁₋₆-Alkyl, =N-, =C-Cl;

40



bzw.



mit

45

 RL^1 gleich -H, -OH, -O-C₁₋₆-Alkyl, -O-(CH₂)₀₋₃-Phenyl, -CO-C₁₋₆-Alkyl, -CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₃-Alkylaryl.

Die Erfindung betrifft außerdem folgende neue bevorzugte Verbindungen, deren Tautomere, physiologisch verträglichen Salze und Prodrugs der Formel A-B-D-E-G-K-L und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten. Des weiteren eignen sich diese Verbindungen

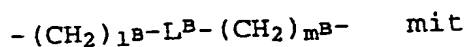
5 gen als besonders gute Komplementinhibitoren.

Hierbei gilt:

A steht für

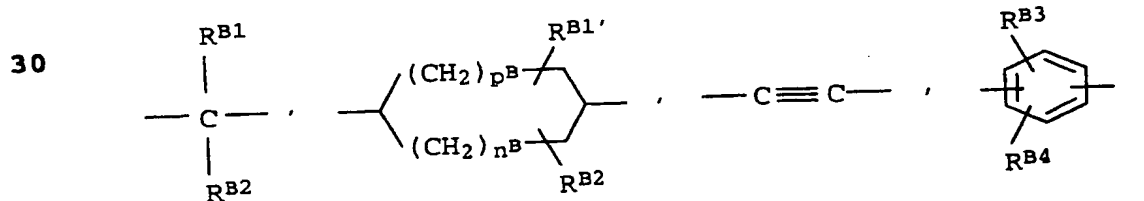
- 10 H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H-, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl); RA⁴OCONRA² (RA⁴ gleich C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkyl-aryl), RA⁴CONRA², RA¹O, RA²RA³N, HO-SO₂-, Phenoxy, RA²RA³N-SO₂,
15 Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P-, NO₂, RA¹-N(OH)-CO-, RA¹RA²NCONR-
A³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, CF₃, CH₃, OCH₃, NO₂ substituiert sein kann;

20 B steht für

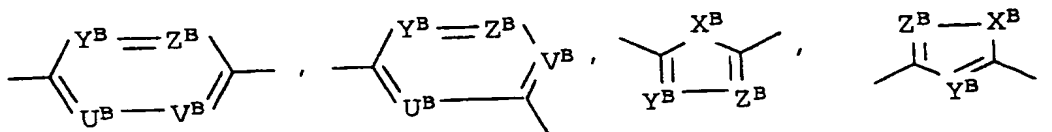


- 25 $1^B = 0, 1, 2, 3;$
 $m^B = 0, 1, 2;$

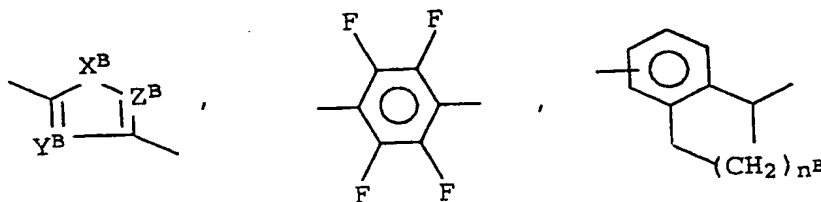
L^B gleich



35



40



45

wobei in den vorgenannten Ringsystem jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH_3 , CF_3 , Br, Cl, F substituiert sein kann, oder mit $\text{R}^8\text{OOC-}$ (R^8 gleich H, C_{1-3} -alkyl) substituiert sein
 5 kann;

mit

10 $n^B = 0, 1, 2;$
 $p^B = 0, 1, 2;$

R^{B1} gleich C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, C_{0-3} -Alkyl-
 C_{3-8} -cycloalkyl, OH, OCH_3 ;

15 R^{B2} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;

R^{B3} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;
 R^{B5}OCO (R^{B5} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl), $\text{R}^{B6}\text{-O}$
 (R^{B6} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;

20 R^{B4} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $\text{R}^{B6}\text{-O}$, Cl, Br, F, CF_3 ;

$\text{R}^{B1'}$ gleich H, C_{1-6} -alkyl, C_{0-3} -alkylaryl, C_{0-3} -alkylheteroaryl,
 C_{0-3} -alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl;

25 R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

X^B gleich O, S, NH, N-C_{1-6} -Alkyl;

30 Y^B gleich $=\text{CH-}$, $=\text{N-}$,

Z^B gleich $=\text{CH-}$, $=\text{N-}$;

35 U^B gleich $=\text{CH-}$, $=\text{N-}$;

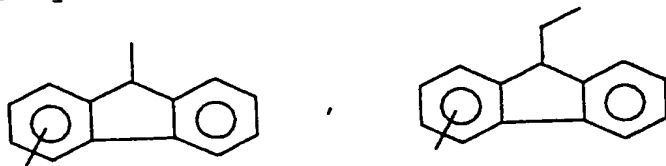
V^B gleich $=\text{CH-}$, $=\text{N-}$;

B steht weiterhin für
 40 $-(\text{CH}_2)_{1^B}\text{-L}^B\text{-M}^B\text{-L}^B\text{-(CH}_2)_{m^B}$, wobei
 1^B und m^B oben angegebene Bedeutung besitzen und die beiden
 Gruppen L^B unabhängig voneinander für die unter L^B genannten
 Reste stehen;

45 M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH_2 , $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-O}$, O-CH_2 ,
 $\text{CH}_2\text{-S}$, S-CH_2 , CO, SO_2 , CH=CH , $\text{C}\equiv\text{C}$;

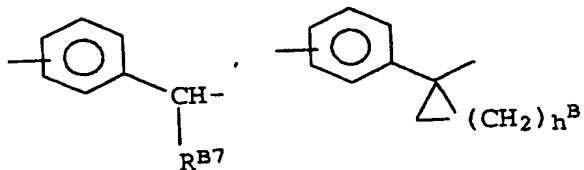
- B steht weiterhin für
 -adamantyl(1)-CH₂-, -adamantyl(2)-CH₂-, -adamantyl(1)-,
 -adamantyl(2)-,

5



10

- B kann weiterhin stehen für



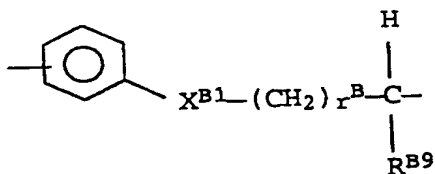
h^B gleich 1, 2, 3, 4

15

(R^{B7} gleich C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl)

- B kann weiterhin stehen für

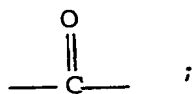
20



25

mit X^{B1} gleich einer Bindung, O, S, oder

30



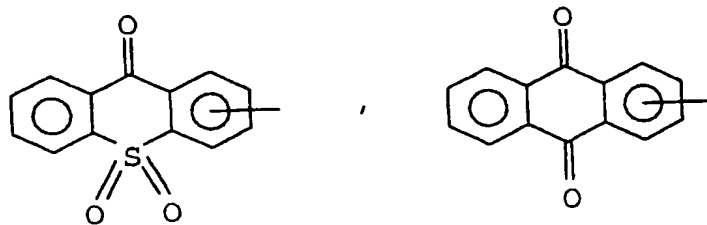
mit r^B gleich 0, 1, 2, 3;

35

mit R^{B9} gleich H, C₁₋₃-alkyl;

- A-B kann stehen für

40



45

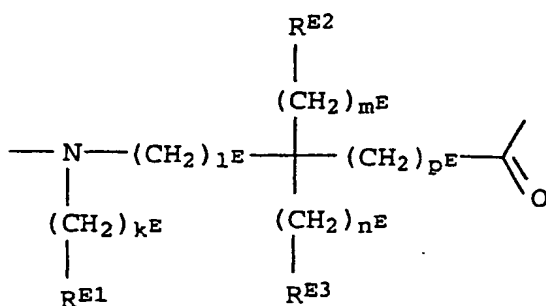
- D steht für eine Einfach-Bindung bzw.

für CO, OCO, NR^{D1}-CO (R^{D1} gleich H, C₁₋₄-Alkyl, C₀₋₃-Alkyl-aryl), SO₂, NR^{D1}SO₂;

E für

5

10



15 mit

k^E = 0, 1;

l^E = 0, 1;

m^E = 0, 1;

20 n^E = 0, 1;

p^E = 0, 1;

25

RE¹ bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl (insbesondere Phenyl oder Naphthyl), Pyridyl, Thienyl, C₃₋₈-Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring;

RE¹ bedeutet weiterhin RE⁴OCO-CH₂ (RE⁴ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl);

30 RE²

bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br tragen können, CH(CH₃)OH, CH(CF₃)₂;

35

RE³ bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl;

RE² und RE¹ können zusammen auch eine Brücke mit (CH₂)₀₋₄, CH=CH, CH₂-CH=CH, CH=CH-CH₂-Gruppen bilden;

40

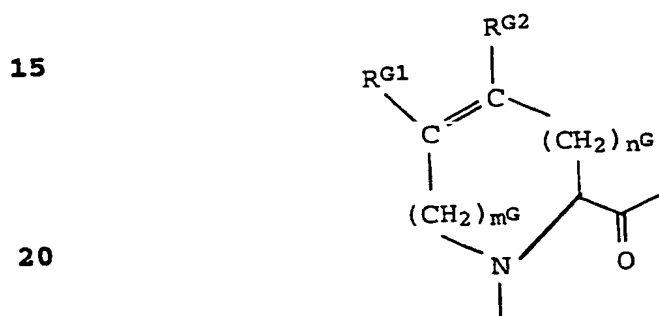
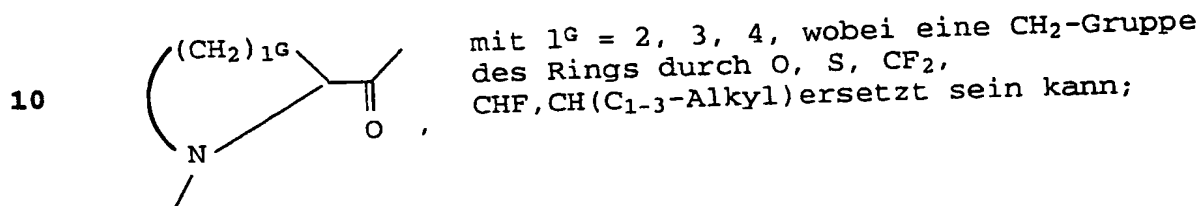
die unter RE¹ und RE² genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter RE² und RE³ genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;

45

der Baustein E liegt, wenn er asymmetrisch substituiert ist, vorzugsweise in der R-Konfiguration vor;

5 E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

G bedeutet

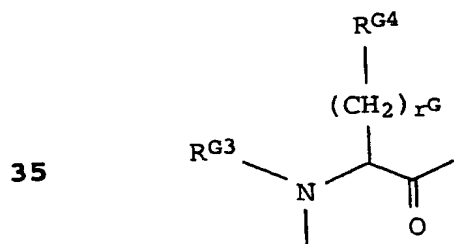


mit

25 $m^G = 0, 1, 2;$
 $n^G = 0, 1, 2;$

$\text{RG}1, \text{RG}2 = \text{H};$

30 weiterhin steht G für



mit r^G gleich 0, 1;

40 $\text{RG}3 \text{ H, C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl, C}_3\text{-8-Cycloalkyl};$

$\text{RG}4 \text{ H, C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl, C}_3\text{-8-Cycloalkyl, Phenyl};$

45

K bedeutet

$\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n^K}-\text{Q}^K$ mit

5 $n^K = 1, 2;$

Q^K gleich



10

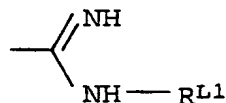
X^K gleich O, S;

Y^K gleich $=\text{CH}-$, $=\text{C}-\text{C}_{1-3}-\text{Alkyl}$, $=\text{N}-$;

15

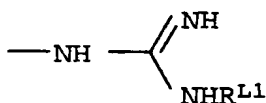
Z^K gleich $=\text{CH}-$, $=\text{C}-\text{C}_{1-3}-\text{Alkyl}$, $=\text{N}-$;

L:



20

bzw.



mit

R^{L1} gleich H, OH, $\text{O}-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Phenyl}$,
25 $\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$, $\text{CO}_2-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$, $\text{CO}_2-\text{C}_{1-3}-\text{Alkylaryl}$.

Die Erfindung betrifft außerdem folgende besonders bevorzugten neue Verbindungen, deren Tautomere, physiologisch verträglichen Salze und Prodrugs der Formel A-B-D-E-G-K-L und Arzneimittel, die
30 diese Verbindungen enthalten. Des weiteren eignen sich diese Verbindungen als besonders gute Komplementinhibitoren.
Hierbei gilt:

A steht für

35 H, $\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$, $\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}-\text{SO}_2$, $\text{R}^{\text{A1}}\text{OCO}$ (R^{A1} gleich H, $\text{C}_{1-12}-\text{Alkyl}$, $\text{C}_{3-8}-\text{cycloalkyl}$, $\text{C}_{3-8}-\text{cycloalkyl}-\text{C}_{1-3}-\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-3}-\text{Alkylaryl}$), $\text{R}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}\text{NCO}$ (R^{A2} gleich H-, $\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$, $\text{C}_{0-3}-\text{Alkylaryl}$, $\text{C}_{0-3}-\text{Alkylheteroaryl}$; R^{A3} gleich H, $\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$, $\text{C}_{0-3}-\text{Alkylaryl}$);
40 $\text{R}^{\text{A4}}\text{OCONR}^{\text{A2}}$ (R^{A4} gleich $\text{C}_{1-6}-\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-3}-\text{alkylaryl}$), $\text{R}^{\text{A4}}\text{CONR}^{\text{A2}}$, $\text{R}^{\text{A1}}\text{O}$, $\text{R}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}\text{N}$, $\text{HO}-\text{SO}_2-$, Phenoxy, $\text{R}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}\text{N}-\text{SO}_2$, Cl, Br, F, Tetrazolyl, $\text{H}_2\text{O}_3\text{P}-$, NO_2 , $\text{R}^{\text{A1}}-\text{N}(\text{OH})-\text{CO}-$, $\text{R}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{A2}}\text{NCONR}^{\text{A3}}$, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , NO_2 substituiert sein kann;

45

B steht für

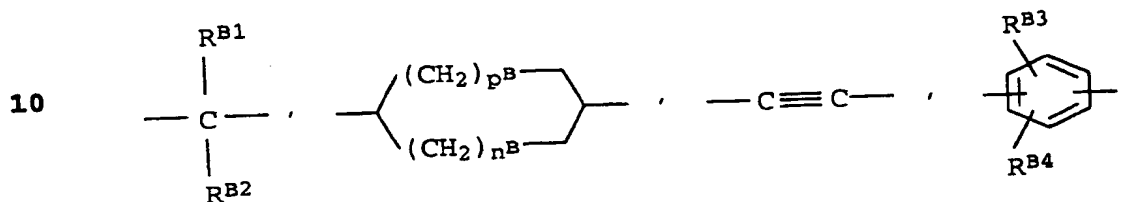
50

$$-(\text{CH}_2)_{1^B}-\text{L}^B-(\text{CH}_2)_{m^B}- \quad \text{mit}$$

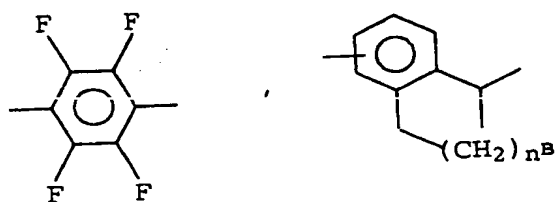
$$1^B = 0, 1, 2;$$

$$m^B = 0, 1, 2;$$

5

 L^B gleich

15



20

wobei in den vorgenannten Ringsystem jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH_3 , CF_3 , Br , Cl , F substituiert sein kann, oder mit $\text{R}^8\text{OOC}-$ (R^8 gleich H , C_{1-3} -alkyl) substituiert sein kann;

25

mit

$$n^B = 0, 1;$$

30

$$p^B = 0, 1;$$

RB1 gleich C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, C_{0-3} -Alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl, OH , OCH_3 ;

35

RB2 gleich H , C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;

RB3 gleich H , C_{1-6} -Alkyl;
 RB5OCO (RB5 gleich H , C_{1-6} -Alkyl), RB6-O (RB6 gleich H , C_{1-6} -Alkyl), F , Cl , Br , NO_2 , CF_3 ;

40

RB4 gleich H , C_{1-6} -Alkyl, RB6-O , Cl , Br , F , CF_3 ;

RB1 und RB2 können auch miteinander verbunden sein;

45

B steht weiterhin für

51

$-(CH_2)_{1^B}-L^B-M^B-L^B-(CH_2)_{m^B}$, wobei
 1^B und m^B oben angegebene Bedeutung besitzen und die bei-
 den Gruppen L^B unabhängig voneinander für die unter
 L^B genannten Reste stehen;

5

M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH_2 , CH_2-CH_2 , CH_2-O ,
 $O-CH_2$, CH_2-S , $S-CH_2$, $CH=CH$, $C\equiv C$;

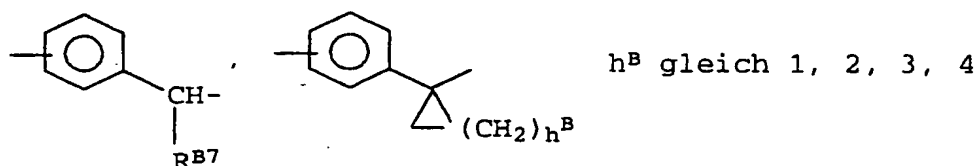
10 B steht weiterhin für
 $-adamantyl(1)-CH_2-$, $-adamantyl(2)-CH_2-$,



15

B kann weiterhin stehen für

20

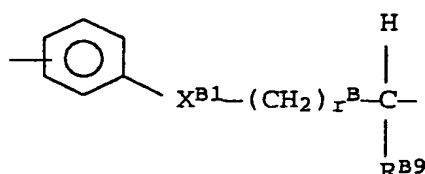


(R^{B7} gleich C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl)

25

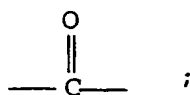
B kann weiterhin stehen für

30



35

mit X^{B1} gleich einer Bindung, O, S, oder



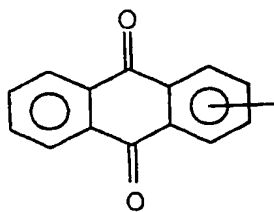
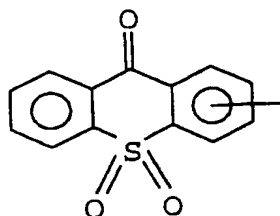
40

mit r^B gleich 0, 1, 2, 3;

mit R^{B9} gleich H, C_{1-3} -alkyl;

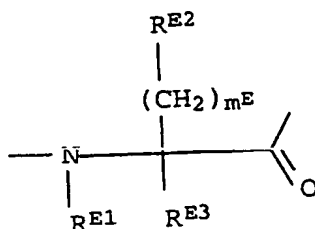
45

A-B kann stehen für



D steht für eine Einfach-Bindung bzw.
für CO, OCO, NR^{D1}-CO (R^{D1} gleich H, C₁₋₄-Alkyl, C₀₋₃-Alkyl-
aryl), SO₂, NR^{D1}SO₂;

E steht für



mit

$m^E = 0, 1;$

RE^{E1} bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl;

RE^{E2} bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei die vorge-
nannten Reste bis zu drei Substituenten der Gruppe
C₁₋₆-Alkyl, F tragen können, CH(CH₃)OH, CH(CF₃)₂;

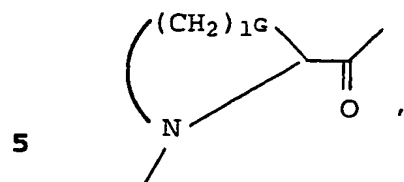
RE^{E3} bedeutet H;

die unter RE^{E1} und RE^{E2} genannten Gruppen können über eine
Bindung miteinander verknüpft sein;

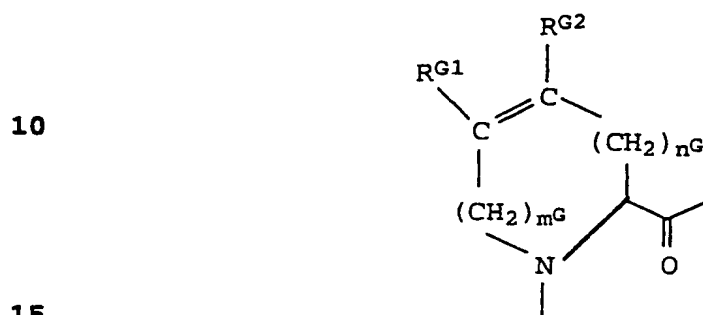
der Baustein E liegt, wenn er asymmetrisch substituiert ist,
vorzugsweise in der R-Konfiguration vor;

E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-
Dab, D-Dap, D-Arg;

G bedeutet



mit $1^G = 2, 3$, wobei eine CH_2 -Gruppe des Rings durch S, CHCH_3 ersetzt sein kann;



mit

$m^G = 1$;

$n^G = 0$;

20

$\text{RG}^1, \text{RG}^2 = \text{H}$;

K bedeutet

25 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n^K}-\text{Q}^K$ mit

$n^K = 1$;

30 Q^K gleich

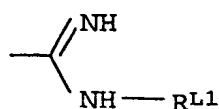


X^K gleich S;

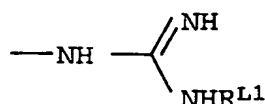
35 Y^K gleich $=\text{CH}-$, $=\text{N}-$;

Z^K gleich $=\text{CH}-$, $=\text{N}-$;

40 L:



bzw.



mit

45

RL1 gleich H, OH, CO-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl,
CO₂-C₁₋₃-Alkylaryl.

Die Erfindung betrifft außerdem folgende ganz besonders bevorzug-
5 ten neue Verbindungen, deren Tautomere, physiologisch verträgli-
chen Salze und Prodrugs der Formel A-B-D-E-G-K-L und Arzneimit-
tel, die diese Verbindungen enthalten. Des weiteren eignen sich
diese Verbindungen als besonders gute Komplementinhibitoren.
Hierbei gilt:

10

A steht für

H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl,
C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl),
15 RA²RA³NCO (RA² gleich H-, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Al-
kylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl);
RA⁴OCNRA² (RA⁴ gleich C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkylaryl), RA⁴CONRA²,
RA¹O, RA²RA³N, HO-SO₂-, Phenoxy, RA²RA³N-SO₂, Cl, Br, F, Tetra-
20 zolyl, H₂O₃P-, NO₂, RA¹-N(OH)-CO-, RA¹RA²NCONRA³, wobei Aryl
jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus
der Gruppe F, Cl, Br, CF₃, CH₃, OCH₃, NO₂ substituiert sein
kann;

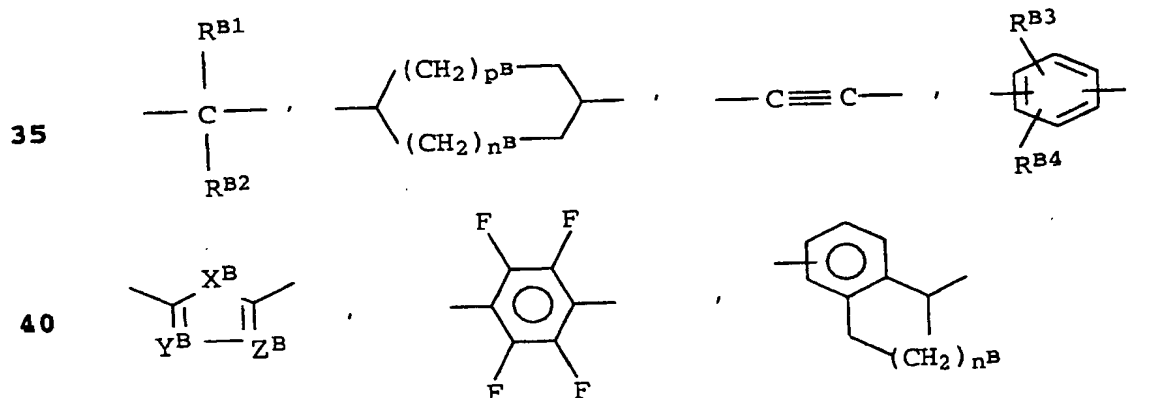
B steht für

25 $-(CH_2)_{1B}-L^B-(CH_2)_{mB}-$ mit

$1^B = 0, 1;$

$m^B = 0, 1, 2;$

30 L^B gleich



wobei in den vorgenannten Ringsystem jeweils ein Phenylring
45 ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschie-
denen Resten aus der Gruppe CH₃, CF₃, Br, Cl, F substituiert sein

kann, oder mit R^8OOC- (R^8 gleich H, C_{1-3} -alkyl) substituiert sein kann;

mit

5

$n^B = 0, 1;$

$p^B = 0, 1;$

10

R^{B1} gleich C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, C_{0-3} -Alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl, OH, OCH_3 ;

R^{B2} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;

15

R^{B3} gleich H, C_{1-6} -Alkyl;

$R^{B5}OCO$ (R^{B5} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), $R^{B6}-O$ (R^{B6} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;

R^{B4} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $R^{B6}-O$, Cl, Br, F, CF_3 ;

20

R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

X^B gleich O, S;

25

Y^B gleich $=CH-$, $=N-$;

Z^B gleich $=CH-$, $=N-$;

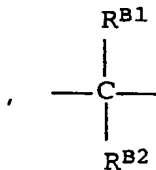
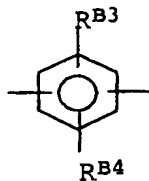
30

B steht weiterhin für

$-(CH_2)_{1^B}-L^B-M^B-L^B-(CH_2)_{m^B}$, wobei

1^B und m^B oben angegebene Bedeutung besitzen und die beiden Gruppen L^B unabhängig voneinander für die unter L^B genannten Reste $-C\equiv C-$,

35



stehen;

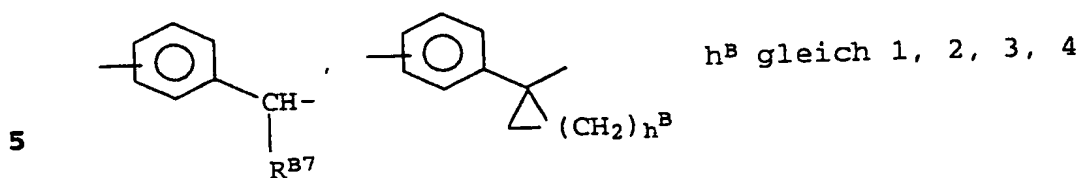
40

M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, CH_2-S , $S-CH_2$, CO, SO_2 , CH_2-O ;

45

56

B kann weiterhin stehen für

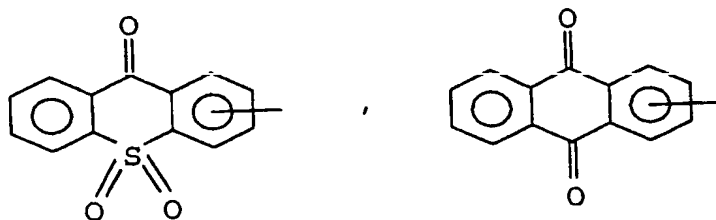


(R^{B7} gleich C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl)

10 B kann weiterhin stehen für Fluorenyl(1)-, Adamantyl(1)-, Adamantyl(1)- CH_2 -

A-B kann stehen für Pyridyl(2)- CH_2 -, Benzthienyl(2)-, Benzthienyl(3)-,

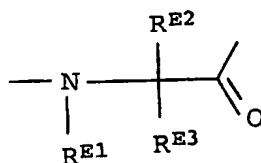
15



20

D steht für eine Einfach-Bindung bzw. für CO, SO_2 ;

25 E steht für



30

mit

35 RE^1 bedeutet H, CH_3 ;

RE^2 bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Thienyl, $CH(CH_3)OH$, $CH(CF_3)_2$;

40 RE^3 bedeutet H;

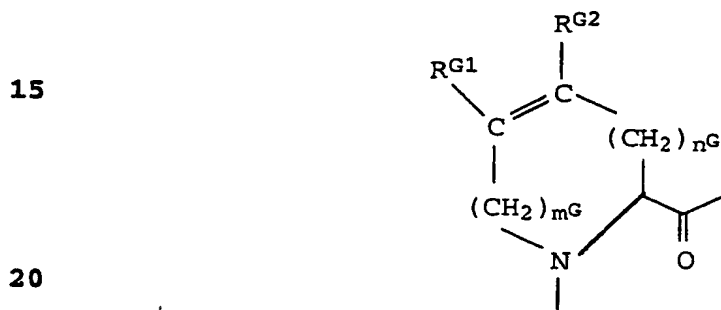
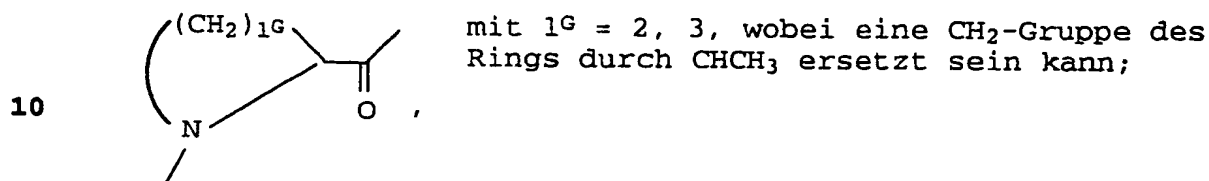
die unter RE^1 und RE^2 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter RE^2 und RE^3 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;

45

der Baustein E liegt, wenn er asymmetrisch substituiert ist, vorzugsweise in der R-Konfiguration vor;

E kann auch stehen für D-Lys, D-Orn, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

G bedeutet



mit

$m^G = 1$;

$n^G = 0$;

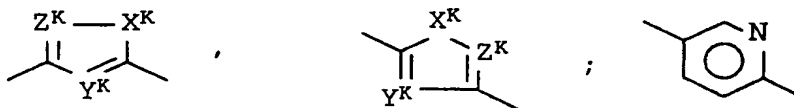
$\text{RG}1, \text{RG}2 = \text{H}$;

K bedeutet

$\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n^K}-\text{Q}^K$ mit

$n^K = 1$;

Q^K gleich

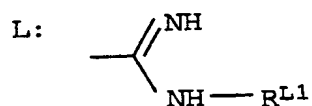


X^K gleich S;

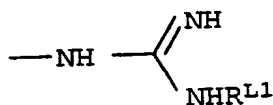
Y^K gleich $=\text{CH}-$, $=\text{N}-$;

Z^K gleich $=\text{CH}-$, $=\text{N}-$;

58



bzw.



5 mit

RL1 gleich H, OH.

Die Erfindung betrifft außerdem folgende bevorzugten neue Verbindungen, deren Tautomere, physiologisch verträglichen Salze und Prodrugs der Formel A-B-D-E-G-K-L und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten. Des weiteren eignen sich diese Verbindungen als besonders gute Komplementinhibitoren. Hierbei gilt:

15

A steht für

H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl), RA⁴OCONRA², RA⁴CONRA² (RA⁴ gleich C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkylaryl), RA¹O, Phenoxy, RA²RA³N, HO-SO₂, RA²RA³N-SO₂, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P, NO₂, RA¹-N(OH)-CO, RA¹RA²NCONRA³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, OCH₃, CH₃, CF₃, NO₂ substituiert sein kann;

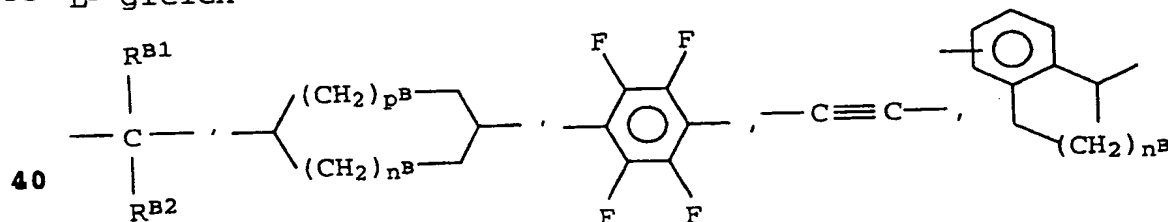
25

B steht für

30 $-(CH_2)_{1^B}-L^B-(CH_2)_{m^B}-$ mit

$1^B = 0, 1, 2;$

$m^B = 0, 1, 2;$

35 L^B gleich

45

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH₃, CF₃, Br, Cl, F substituiert sein kann.

tuiert sein kann, oder mit R^8OOC- (R^8 gleich H, $C_{1-3}alkyl$) substituiert sein kann;

mit

5

$$n^B = 0, 1, 2;$$

$$p^B = 0, 1, 2;$$

10

R^{B1} gleich C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, C_{0-3} -Alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl, OH, OCH_3 ;

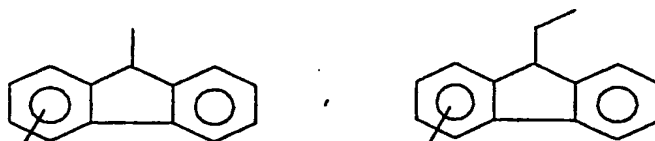
R^{B2} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl.

15

R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

B steht weiterhin für -adamantyl(1)- CH_2- -, -adamantyl(2)- CH_2- -,

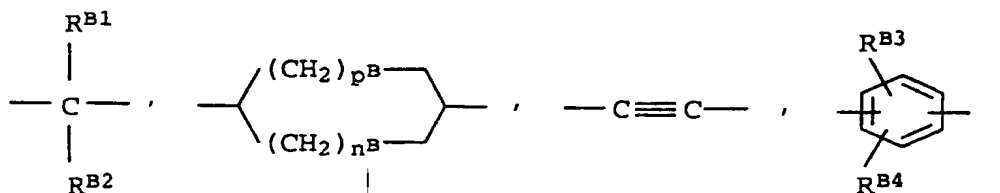
20



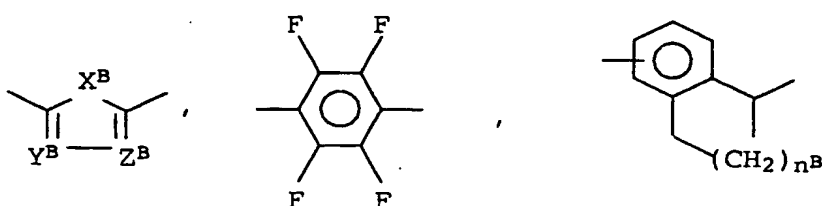
25

B steht weiterhin für $-(CH_2)_{1^B}-L^{B1}-M^B-L^{B2}-(CH_2)_{m^B}-$, wobei 1^B und m^B obenangegebene Bedeutung besitzen und die beiden Gruppen L^{B1} und L^{B2} unabhängig voneinander für folgende Reste stehen:

30



35



40

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann;

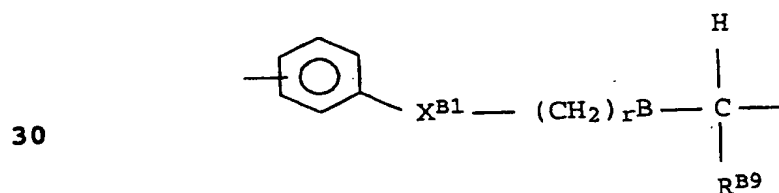
mit

$$n^B = 0, 1, 2;$$

$$p^B = 0, 1, 2;$$

45

- R^{B1} gleich H (nur für L^{B2}), C_{1-6} -Alkyl (nur für L^{B2}), C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, C_{0-3} -Alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl, OH, OCH_3 ;
- 5 R^{B2} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;
- 10 R^{B3} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl, Heteroaryl, $R^{B5}OCO$ (R^{B5} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), $R^{B6}-O$ (R^{B6} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;
- R^{B4} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $R^{B6}-O$, Cl, Br, F, CF_3 ;
- 15 X^B gleich O, S;
 Y^B gleich $=CH-$, $=N-$;
 Z^B gleich $=CH-$, $=N-$;
- 20 R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;
- M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH_2 , CH_2-CH_2 , CH_2-O , $O-CH_2$, CH_2-S , $S-CH_2$, CO, SO_2 , $CH=CH$, $C\equiv C$;
- 25 B kann weiterhin stehen für



- mit X^{B1} gleich eine Bindung, O, S oder $-\overset{\substack{O \\ ||}}{C}-$;
- 35 mit r^B gleich 0, 1, 2, 3;
- mit R^{B9} gleich H, C_{1-3} -alkyl;

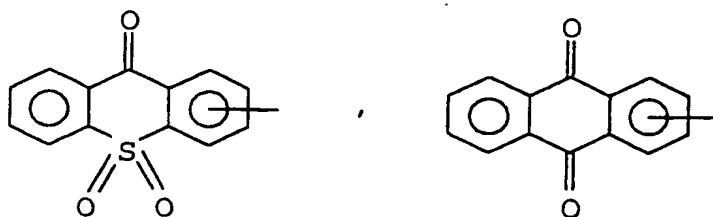
40

A-B kann stehen für

45

61

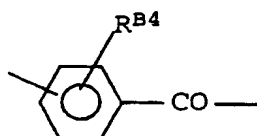
5



D steht für eine Einfach-Bindung bzw.
für CO, OCO, NR^{D1}-CO (R^{D1} gleich H, C₁₋₄-Alkyl, C₀₋₃-Alkyl-
10 aryl), SO₂, NR^{D1}SO₂;

B-D kann stehen für

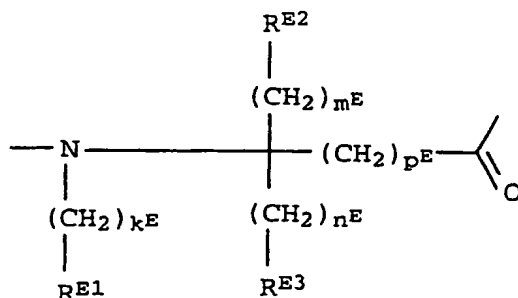
15



E steht für

20

25



30 $k^E = 0, 1;$
 $m^E = 0, 1;$
 $n^E = 0, 1;$
 $p^E = 0, 1;$

35 RE¹ bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, C₃₋₈-Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring;

40 RE² bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, CH(CH₃)OH, CH(CF₃)₂;

RE³ bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl;

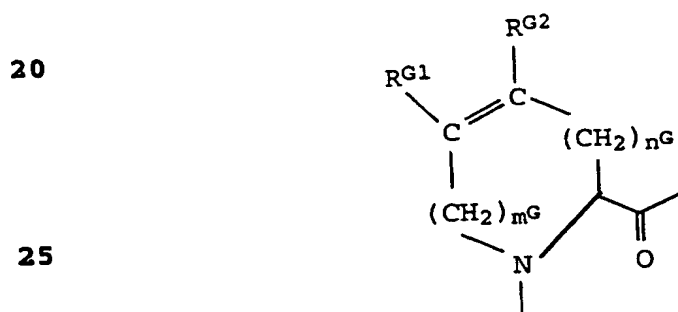
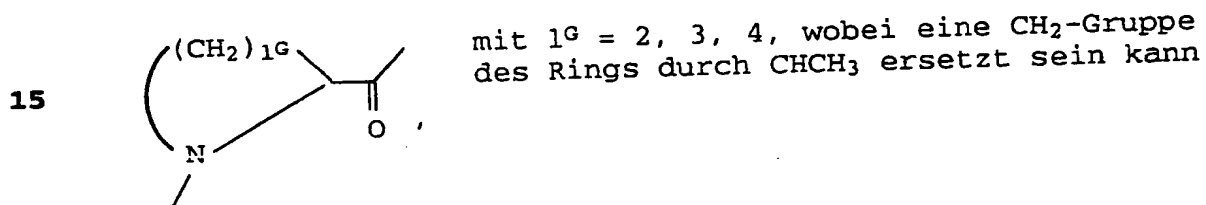
45

die unter R^{E1} und R^{E2} genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter R^{E2} und R^{E3} genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;

5 der Bautein E liegt, wenn er asymmetrisch substituiert ist, vorzugsweise in der R-Konfiguration vor;

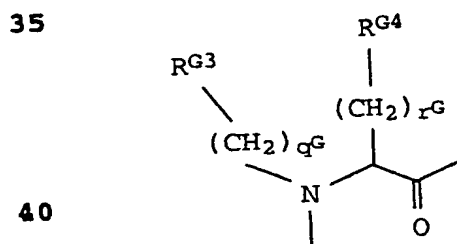
10 E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

G bedeutet



mit
 30 $m^G = 1$;
 $n^G = 0, 1$;
 $RG1 = H$;
 $RG2 = H$;

weiterhin steht G für



mit
 45 $q^G = 0, 1$;
 $r^G = 0, 1$;

RG³ H, C₁-C₆-Alkyl, C₃-8-Cycloalkyl;

RG⁴ H, C₁-C₆-Alkyl, C₃-8-Cycloalkyl, Phenyl;

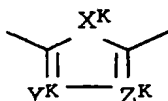
5 K bedeutet

NH-(CH₂)_{n^K}-Q^K mit

n^K = 1;

10

Q^K gleich



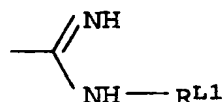
15 X^K gleich O, S;

Y^K gleich =CH-, =N-;

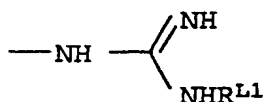
20

Z^K gleich =CH-, =N-;

L:



bzw.



25

mit

R^{L1} gleich H, OH, CO-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl,
CO₂-C₁₋₅-Alkylaryl.

30

Die Erfindung betrifft außerdem folgende besonders bevorzugte neue Verbindungen, deren Tautomere, physiologisch verträglichen Salze und Prodrugs der Formel A-B-D-E-G-K-L und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten. Des weiteren eignen sich diese Verbindungen als besonders gute Komplementinhibitoren.

35

Hierbei gilt:

A steht für

40

H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl), RA⁴OCONRA², RA⁴CONRA² (RA⁴ gleich C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkylaryl), RA¹O, Phenoxy, RA²RA³N, HO-SO₂, RA²RA³N-SO₂, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P, NO₂, RA¹-N(OH)-CO, RA¹RA²NCONRA³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen

45

Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, OCH₃, CH₃, CF₃, NO₂ substituiert sein kann;

B steht für

5

$-(CH_2)_{1^B}-L^B-(CH_2)_{m^B}-$ mit

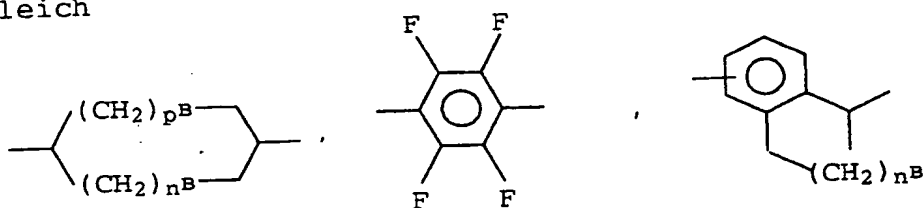
$1^B = 0, 1;$

$m^B = 0, 1, 2;$

10

L^B gleich

15



20

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH₃, CF₃, Br, Cl, F substituiert sein kann, oder mit R⁸OOC- (R⁸ gleich H, C₁₋₃alkyl) substituiert sein kann;

25

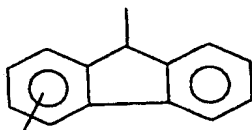
mit

$n^B = 0, 1;$

$p^B = 0, 1;$

30 B

steht weiterhin für -adamantyl(1)-CH₂-, -adamantyl(2)-CH₂-,

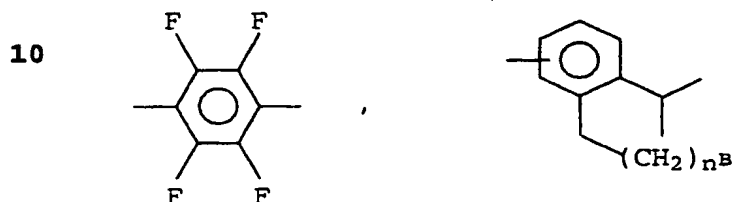
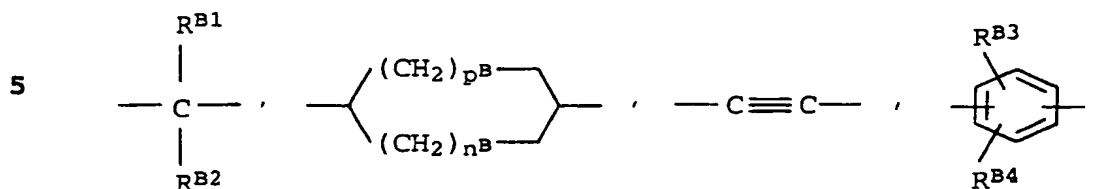


35

B steht weiterhin für $-(CH_2)_{1^B}-L^{B1}-M^B-L^{B2}-(CH_2)_{m^B}-$, wobei 1^B und m^B obenangegebene Bedeutung besitzen und die beiden Gruppen L^{B1} und L^{B2} unabhängig voneinander für folgende Reste stehen:

40

45



15

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann;

mit

20

$$\begin{aligned} n^B &= 1; \\ p^B &= 0, 1; \end{aligned}$$

RB^1 gleich H (nur für LB^2), C_{1-6} -Alkyl (nur für LB^2), C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, C_{0-3} -Alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl, OH, OCH_3 ;

25

RB^2 gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;

30

RB^3 gleich H, C_{1-6} -Alkyl, RB^6-O (RB^6 gleich H, C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;

RB^4 gleich H, C_{1-6} -Alkyl, RB^6-O , Cl, Br, F, CF_3 ;

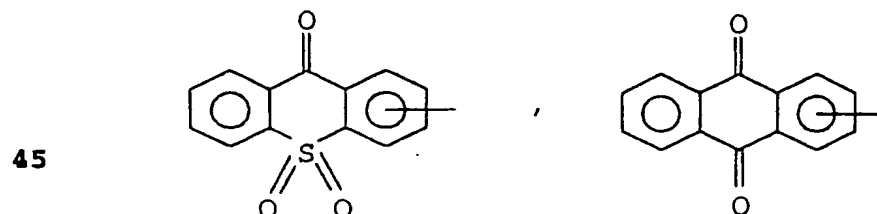
RB^1 und RB^2 können auch miteinander verbunden sein;

35

M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH_2 , CH_2-CH_2 , CH_2-O , $O-CH_2$, CH_2-S , $S-CH_2$, CO, SO_2 ;

A-B kann stehen für Pyridyl(2)- CH_2 -, Benzthienyl(2)-,

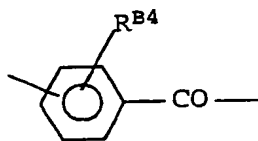
40



D steht für eine Einfach-Bindung bzw. für CO, SO₂;

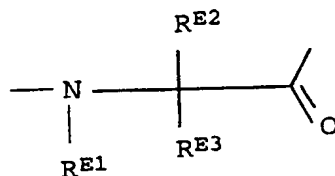
B-D kann stehen für

5



10 E steht für

15



R^{E1} bedeutet H;

20

R^{E2} bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, CH(CH₃)OH, CH(CF₃)₂;

25

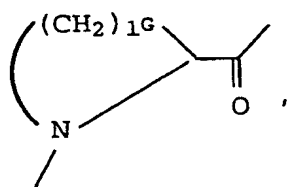
R^{E3} bedeutet H;

die unter R^{E1} und R^{E2} genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein;

30 E kann auch stehen für D-Lys, D-Orn, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

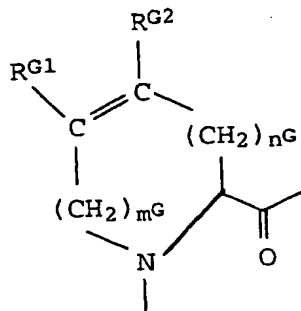
G bedeutet

35



mit 1^G = 2, 3, wobei eine CH₂-Gruppe des Rings durch CHCH₃ ersetzt sein kann

40



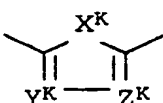
45

mit
 $m^G = 1$;
 $n^G = 0$;
 $RG1$ H;
 5 $RG2$ H;

K bedeutet

10 $NH-(CH_2)_{n^K}-Q^K$ mit
 $n^K = 1$;

15 Q^K gleich



X^K gleich S;

20 Y^K gleich $=CH-$, $=N-$;

Z^K gleich $=CH-$, $=N-$;

25 L:  bzw. 

mit

30 $RL1$ gleich H, OH.

Die Erfindung betrifft außerdem folgende bevorzugten neue Verbindungen, deren Tautomere, physiologisch verträglichen Salze und Prodrugs der Formel A-B-D-E-G-K-L und Arzneimittel, die diese
 35 Verbindungen enthalten. Des weiteren eignen sich diese Verbindungen als besonders gute Komplementinhibitoren.
 Hierbei gilt:

A steht für
 40 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl- SO_2 , RA^1OCO (RA^1 gleich H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl, C_{1-3} -alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl, C_{1-3} -Alkylaryl), RA^2RA^3NCO (RA^2 gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl; RA^3 gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl), $RA^4OCONRA^2$, RA^4CONRA^2 , (RA^4 ist gleich
 45 C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -alkylaryl), RA^1O , Phenoxy, RA^2RA^3N , $HO-SO_2$, $RA^2RA^3N-SO_2$, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H_2O_3P , NO_2 , $RA^1-N(OH)-CO-$; $RA^1RA^2NCONRA^3$, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder

verschiedenen Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Br, CH₃, CF₃, OCH₃, NO₂ substituiert sein kann;

B steht für

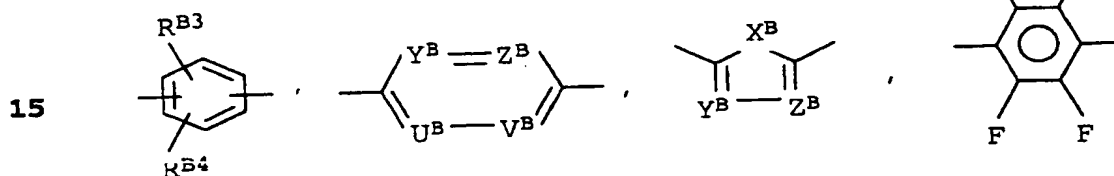
5 $-(CH_2)_{1^B}-L^B-(CH_2)_{m^B}-$ mit

$1^B = 0, 1;$

$m^B = 0, 1, 2;$

10

L^B gleich



20 wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann;

RB^3 gleich H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, RB^5OCO (RB^5 gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RB^6-O (RB^6 gleich H, C₁₋₆-Alkyl), F, Cl, Br, NO₂, CF₃;

25

RB^4 gleich H, C₁₋₆-Alkyl, RB^6-O , Cl, Br, F, CF₃;

X^B gleich O, S;

30

Y^B , gleich =CH-, =N-;

Z^B gleich =CH-, =N-;

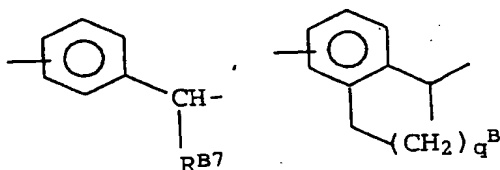
35

U^B gleich =CH-, =N-;

V^B gleich =CH-, =N-;

B kann weiterhin stehen für

40

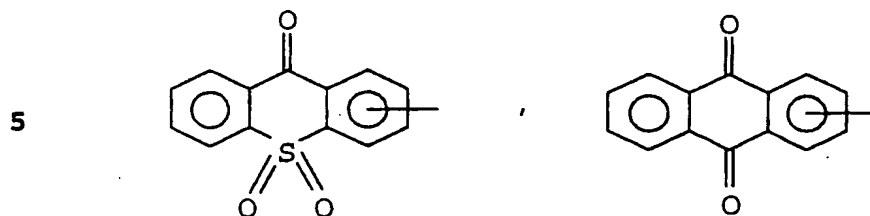


q^B gleich 0, 1, 2

45

(RB^7 gleich C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl)

A-B kann stehen für

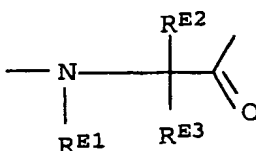


D steht für eine Einfach-Bindung

10

E steht für

15



mit

20

RE^1 bedeutet H;

RE^2 bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe $O-C_{1-6}$ -Alkyl, F tragen können, $CH(CH_3)OH$, $CH(CF_3)_2$;

25

RE^3 bedeutet H;

30

die unter RE^1 und RE^2 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein;

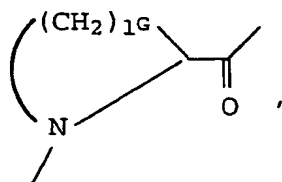
der Bautein E liegt, wenn er asymmetrisch substituiert ist, vorzugsweise in der R-Konfiguration vor;

35

E kann auch stehen für D-Lys, D-Orn, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

G bedeutet

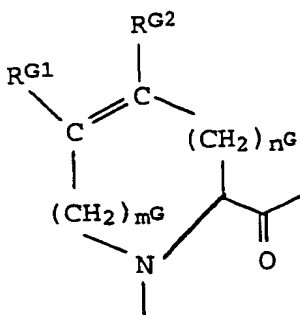
40



45

mit $1^G = 2, 3$, wobei eine CH_2 -Gruppe des Rings durch $CHCH_3$ ersetzt sein kann;

70



5

10

mit

$$m^G = 1;$$

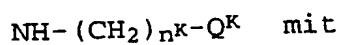
$$n^G = 0;$$

15

$$RG1 \text{ H};$$

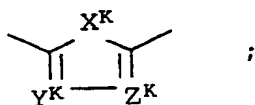
$$RG2 \text{ H};$$

20 K bedeutet



$$n^K = 1;$$

25

 Q^K gleich

30

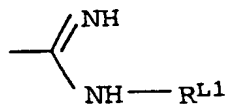
 X^K gleich O, S; Y^K gleich $=CH-$, $=N-$;

35

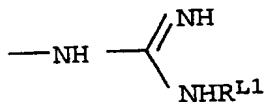
 Z^K gleich $=CH-$, $=N-$;

40

L:



bzw.



mit

45

 $RL1$ gleich $-H$, $-OH$.

Ist bei den Verbindungen der Formel I R^{L1} ungleich Wasserstoff, so handelt es sich bei diesen Substanzen um Prodrugs, aus denen unter in vivo Bedingungen die freien Amidin-/Guanidinverbindungen entstehen. Sind in den Verbindungen der Formel I Esterfunktionen 5 enthalten, so können diese Verbindungen in vivo als Prodrugs wirken, aus welchen die entsprechenden Carbonsäuren entstehen.

10

15

20

25

30

35

40

45

Außer den in den Beispielen genannten Substanzen sind folgende Verbindungen ganz besonders bevorzugt und können gemäß der genannten Herstellungsvorschriften hergestellt werden:

5	1.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Cpg-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	2.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Ile-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	3.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)allo-Ile-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
10	4.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Pro-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	5.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(2-thienyl))gly-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	6.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(3-thienyl))gly-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
15	7.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Phg-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	8.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-Me)Chg-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	9.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-Aib-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
20	10.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-Acp-C-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	11.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-Achc-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	12.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(2-furanyl))gly-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
25	13.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(N-Me)Val-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	14.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Nva-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	15.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Thr-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
30	16.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(tetrahydro-4-thiopyranyl)gly-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	17.	$4-HOOC-C_6H_4-CH_2-(D)Cpg-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	18.	$4-HOOC-C_6H_4-CH_2-(D)2-(2-thienyl)gly-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
35	19.	$4-HOOC-C_6H_4-CH_2-(D)2-(3-thienyl)gly-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	20.	$4-HOOC-C_6H_4-CH_2-(D)Phg-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	21.	$4-HOOC-C_6H_4-CH_2-(D)(2-Me)Chg-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
40	22.	$4-HOOC-C_6H_4-CH_2-Aib-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	23.	$4-HOOC-C_6H_4-CH_2-Achc-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	24.	$4-HOOC-C_6H_4-CH_2-(D)(2-(2-furanyl))gly-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
45	25.	$4-HOOC-C_6H_4-CH_2-(D)Thr-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	26.	$4-HOOC-C_6H_4-CH_2-(D)(tetrahydro-4-thiopyranyl)gly-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	27.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Cpg-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	28.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Ile-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	29.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)allo-Ile-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	30.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Pro-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$

	31.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(2-thienyl))gly-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	32.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(3-thienyl))gly-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
5	33.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Phg-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	34.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-Me)Chg-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	35.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-Aib-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	36.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-Acpc-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
10	37.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-Achc-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	38.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(2-furanyl))gly-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	39.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(N-Me)Val-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	40.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Abu-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
15	41.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Nva-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	42.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Thr-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	43.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(tetrahydro-4-thiopyranyl)gly-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
20	44.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Cpg-(3S)-3-MePro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	45.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Ile-L-(3S)-3-MePro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	46.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)2-(2-thienyl)gly-((3S)-3-Me)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
25	47.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)2-(3-thienyl)gly-((3S)-3-Me)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	48.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Chg-((3S)-3-Me)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	49.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(tetrahydro-4-thiopyranyl)gly-((3S)-3-Me)-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	50.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Cpg-(trans-4-F)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
30	51.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Val-(trans-4-F)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	52.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)2-(2-thienyl)gly-(trans-4-F)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	53.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)2-(3-thienyl)gly-(trans-4-F)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
35	54.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Chg-(trans-4-F)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	55.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Cpg-(cis-4-F)-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	56.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Val-(cis-4-F)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
40	57.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(2-thienyl))gly-(cis-4-F)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	58.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(3-thienyl))gly-(cis-4-F)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	59.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Chg-(cis-4-F)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	60.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Cpg-(5-Me)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
45	61.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Val-(5-Me)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	62.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(2-thienyl))gly-(5-Me)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$

5	63.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(3-thienyl))gly-(5-Me)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	64.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Chg-(5-Me)Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	65.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Cpg-Ohii-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	66.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Val-Ohii-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	67.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(2-thienyl))gly-Ohii-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
10	68.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(3-thienyl))gly-Ohii-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	69.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Chg-Ohii-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	70.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Cpg-Ohii-2-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	71.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Val-Ohii-2-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
15	72.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(2-thienyl))gly-Ohii-2-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	73.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(3-thienyl))gly-Ohii-2-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	74.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Chg-Ohii-2-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	75.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Cpg-Ind-2-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
20	76.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Val-Ind-2-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	77.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(2-thienyl))gly-Ind-2-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	78.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(3-thienyl))gly-Ind-2-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	79.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Chg-Ind-2-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
25	80.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Cpg-Dhi-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	81.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Val-Dhi-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	82.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(2-thienyl))gly-Dhi-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	83.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(3-thienyl))gly-Dhi-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
30	84.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Chg-Dhi-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	85.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Cpg-Ohii-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	86.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Val-Ohii-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	87.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(2-thienyl))gly-Ohii-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
35	88.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)(2-(3-thienyl))gly-Ohii-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	89.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)Chg-Ohii-1-CO-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	90.	$(D)HOOC-CH(CH_2-C_6H_5)-Gly-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	91.	$HOOC-CH(CH_2-C_6H_5)-Gly-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
40	92.	$(D)HOOC-CH(CH_2-C_6H_5)-(D)Val-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	93.	$HOOC-CH(CH_2-C_6H_5)-(D)Val-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	94.	$(D)HOOC-CH(CH_2-C_6H_{10})-Gly-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	95.	$HOOC-CH(CH_2-C_6H_{10})-Gly-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$

5	96.	(D) HOOC-CH(CH ₂ -C ₆ H ₁₀)-(D) Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	97.	HOOC-CH(CH ₂ -C ₆ H ₁₀)-(D) Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	98.	(D) HOOC-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	99.	HOOC-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	100.	(D) HOOC-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-(D) Val-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
10	101.	HOOC-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-(D) Val-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	102.	(D) HOOC-CH(CH ₂ -C ₆ H ₁₀)-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	103.	HOOC-CH(CH ₂ -C ₆ H ₁₀)-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	104.	(D) HOOC-CH(CH ₂ -C ₆ H ₁₀)-(D) Val-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	105.	HOOC-CH(CH ₂ -C ₆ H ₁₀)-(D) Val-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	106.	(D) HOOC-CH(C ₆ H ₅)-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	107.	HOOC-CH(C ₆ H ₅)-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	108.	(D) HOOC-CH(C ₆ H ₁₀)-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	109.	HOOC-CH(C ₆ H ₁₀)-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	110.	(D) HOOC-CH(C ₆ H ₁₀)-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	111.	HOOC-CH(C ₆ H ₁₀)-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	112.	HOOC-(CH ₂) ₅ -(N-CH ₂ -C ₆ H ₅) Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	113.	HOOC-(CH ₂) ₅ -(N-CH ₂ -C ₆ H ₁₀) Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	114.	HOOC-(CH ₂) ₄ -(N-CH ₂ -C ₆ H ₅) Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	115.	HOOC-(CH ₂) ₄ -(N-CH ₂ -C ₆ H ₁₀) Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	116.	HOOC-(CH ₂) ₅ -(N-C ₆ H ₅) Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	117.	HOOC-(CH ₂) ₅ -(N-C ₆ H ₁₀) Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	118.	HOOC-(CH ₂) ₄ -(N-C ₆ H ₅) Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	119.	HOOC-(CH ₂) ₄ -(N-C ₆ H ₁₀) Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	120.	HOOC-(CH ₂) ₄ -SO ₂ -(N-CH ₂ -C ₆ H ₅) Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	121.	HOOC-(CH ₂) ₄ -SO ₂ -(N-CH ₂ -C ₆ H ₁₀) Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	122.	HOOC-(CH ₂) ₃ -SO ₂ -(N-CH ₂ -C ₆ H ₅) Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	123.	HOOC-(CH ₂) ₃ -SO ₂ -(N-CH ₂ -C ₆ H ₁₀) Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	124.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	125.	3-HOOC-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	126.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -SO ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	127.	3-HOOC-C ₆ H ₄ -SO ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	128.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	129.	3-HOOC-C ₆ H ₄ -SO ₂ -Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	130.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -SO ₂ -D-Val-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
40	131.	3-HOOC-C ₆ H ₄ -SO ₂ -D-Val-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	132.	MeHNOC-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	133.	H ₂ NO ₂ S-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	134.	BzHNO ₂ S-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	135.	5-Tetrazolyl-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph

5	136.	HO-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	137.	HOOC-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(4-Me-3-am)-thioph
	138.	HOOC-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-Me-2-am)-thioph
	139.	HOOC-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
	140.	HOOC-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
10	141.	HOOC-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-fur
	142.	HOOC-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
	143.	HOOC-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am-4-Cl)-thioph
	144.	HOOC-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am-3-Cl)-thioph
	145.	HOOC-p-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-fur
15	146.	HOOC-m-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	147.	HOOC-m-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	148.	HOOC-m-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
	149.	MeOOC-m-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
	150.	H ₂ NCO-m-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	151.	HO ₃ S-m-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	152.	H ₂ NO ₂ S-m-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	153.	HO ₃ S-m-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	154.	(5-Tetrazolyl)-m-C ₆ H ₄ CH ₂ -(D)Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	155.	trans-(4-HOOC-C ₆ H ₁₀ CH ₂)-(D)Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	156.	HOOC-o-C ₆ H ₄ CH ₂ -Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	157.	4-Benzyloxyphenyl-NH-C(O)-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	158.	4-Phenoxyphenyl-NH-C(O)-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	159.	4-(6'-Methyl-2'-benzothiazolyl)-phenyl-NH-C(O)-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	160.	MeOC(O)-(CH ₂) ₅ -NHC(O)-(D)-Ala-Pyr-5-(3-am)-thioph
30	161.	4-Benzyloxyphenyl-NH-C(O)-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	162.	4-Phenoxyphenyl-NH-C(O)-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	163.	4-(6'-Methyl-2'-benzothiazolyl)-phenyl-NH-C(O)-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	164.	MeOC(O)-(CH ₂) ₅ -NHC(O)-Gly-Pyr-5-(3-am)-thioph
	165.	4-Carboxybenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	166.	3-Carboxybenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	167.	4-Methyloxycarbonylbenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	168.	3-Methyloxycarbonylbenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	169.	4-Acetamidobenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
45		

5	170.	3-Acetamidobenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	171.	4-Phenylbenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	172.	4-Carboxybenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	173.	3-Carboxybenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	174.	4-Methyloxycarbonylbenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
10	175.	3-Methyloxycarbonylbenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	176.	4-Acetamidobenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	177.	3-Acetamidobenzolsulfonyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	178.	4-Carboxybenzolsulfonyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	179.	3-Carboxybenzolsulfonyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	180.	4-Methyloxycarbonylbenzolsulfonyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	181.	3-Methyloxycarbonylbenzolsulfonyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	182.	4-Acetamidobenzolsulfonyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	183.	3-Acetamidobenzolsulfonyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	184.	4-Phenylbenzolsulfonyl-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	185.	4-Carboxybenzolsulfonyl-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	186.	3-Carboxybenzolsulfonyl-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	187.	4-Methyloxycarbonylbenzolsulfonyl-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	188.	3-Methyloxycarbonylbenzolsulfonyl-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	189.	4-Acetamidobenzolsulfonyl-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	190.	3-Acetamidobenzolsulfonyl-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	191.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	192.	4-Phenylbenzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	193.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	194.	2-(Benzylthio)-benzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	195.	3-Phenylpropionyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
40	196.	4-Phenylbutyryl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	197.	5-Phenylvaleryl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	198.	(3-phenyl)-acryloyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	199.	3-Benzoyloxycarbonylpropionyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
45	200.	3-(4-methoxycarbonyl(-phenyl)-acryloyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	201.	4-Methoxycarbonylbenzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph

5	202.	6-(Acetylamino)-pyridyl-3-carbonyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	203.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	204.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	205.	HOOC-m-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
10	206.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	207.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	208.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	209.	5-Phenylethynyl-nicotinoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	210.	4-Phenylethynyl-benzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	211.	3-Phenylethynyl-benzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	212.	3-Benzoylbenzoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	213.	4-Benzoylbenzoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	214.	4-Phenylbenzoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	215.	4-Phenylphenylacetyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	216.	2-(Benzylthio)-benzoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	217.	3-Phenylpropionyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	218.	4-Phenylbutyryl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	219.	5-Phenylvaleryl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	220.	Cinnamoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	221.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	222.	3-Benzoyloxycarbonylpropionyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	223.	4-Methoxycarbonylcinnamoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	224.	4-Methoxycarbonylbenzoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	225.	6-(Acetylamino)-pyridyl-3-carbonyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	226.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	227.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	228.	HOOC-m-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	229.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
40	230.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	231.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	232.	5-Phenylethynyl-nicotinoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	233.	4-Phenylethynyl-benzoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
45	234.	3-Phenylethynyl-benzoyl-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	235.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph

5	236.	4-Phenylbenzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	237.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	238.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	239.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	240.	4-Benzoylbenzoyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
10	241.	4-Phenylbenzoyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	242.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	243.	4-Phenylbenzoyl-(D)-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	244.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	245.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-(D)-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	246.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	247.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	248.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	249.	3-Benzoylbenzoyl-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	250.	4-Benzoylbenzoyl-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	251.	4-Phenylbenzoyl-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	252.	4-Phenylphenylacetyl-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	253.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	254.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
	255.	4-Benzoylbenzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
25	256.	4-Phenylbenzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
	257.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-Ala-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
	258.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-(D)-Ala-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
	259.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-Arg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	260.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-Arg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	261.	3-Benzoylbenzoyl-Arg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	262.	4-Benzoylbenzoyl-Arg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	263.	4-Phenylbenzoyl-Arg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	264.	4-Phenylphenylacetyl-Arg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	265.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-Arg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	266.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	267.	4-Phenylbenzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	268.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	269.	2-(Benzylthio)-benzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	270.	3-Phenylpropionyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
40	271.	4-Phenylbutyryl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	272.	5-Phenylvaleryl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	273.	Cinnamoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph

5	274.	3-Benzoyloxycarbonylpropionyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	275.	4-Methoxycarbonylcinnamoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	276.	4-Methoxycarbonylbenzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	277.	6-(Acetylamino)-pyridyl-3-carbonyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	278.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
10	279.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	280.	HOOC-m-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	281.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	282.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	283.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	284.	5-Phenylethynyl-nicotinoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	285.	4-Phenylethynyl-benzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	286.	3-Phenylethynyl-benzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	287.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	288.	4-Phenylbenzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	289.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
25	290.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-Val-Pro-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	291.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-Val-Pro-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	292.	4-Benzoylbenzoyl-(D)-Val-Pro-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	293.	4-Phenylbenzoyl-(D)-Val-Pro-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	294.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-(D)-Lys-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
30	295.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-Lys-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	296.	4-Phenylbenzoyl-(D)-Lys-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	297.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-Lys-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	298.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-(D)-Lys-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	299.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-Lys-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	300.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-Lys-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	301.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-Lys-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	302.	3-Benzoylbenzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	303.	4-Phenylbenzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	304.	4-Phenylphenylacetyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
45	305.	2-(Benzylthio)-benzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	306.	3-Phenylpropionyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph

5

10

15

20

25

30

35

40

45

307.	4-Phenylbutyryl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
308.	5-Phenylvaleryl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
309.	(3-phenyl)-acryloyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
310.	3-Benzoyloxycarbonylpropionyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
311.	3-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-acryloyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
312.	4-Methoxycarbonylbenzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
313.	6-(Acetylamino)-pyridyl-3-carbonyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
314.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
315.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
316.	HOOC-m-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
317.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
318.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
319.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
320.	5-Phenylethynyl-nicotinoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
321.	4-Phenylethynyl-benzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
322.	3-Phenylethynyl-benzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
323.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
324.	HOOC-m-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
325.	5-Phenylethynyl-nicotinoyl-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
326.	4-Phenylethynyl-benzoyl-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
327.	3-Phenylethynyl-benzoyl-Gly-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
328.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
329.	4-Benzoylbenzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
330.	4-Phenylbenzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
331.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
332.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
333.	4-Benzoylbenzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
334.	4-Phenylbenzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
335.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
336.	3-Benzoylbenzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
337.	4-Benzoylbenzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
338.	4-Phenylbenzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
339.	4-Phenylphenylacetyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
340.	3-Benzoylbenzoyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
341.	4-Benzoylbenzoyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
342.	4-Phenylbenzoyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
343.	4-Phenylphenylacetyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
344.	2-(Benzylthio)-benzoyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph

5	345.	3-Phenylpropionyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	346.	4-Phenylbutyryl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	347.	5-Phenylvaleryl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	348.	(3-phenyl)-acryloyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	349.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
10	350.	3-Benzoyloxycarbonylpropionyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	351.	3-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-acryloyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	352.	4-Methoxycarbonylbenzoyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	353.	6-(Acetylamino)-pyridin-3-carbonyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	354.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	355.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	356.	HOOC-m-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	357.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	358.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	359.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	360.	5-Phenylethynyl-nicotinoyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	361.	4-Phenylethynyl-benzoyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	362.	3-Phenylethynyl-benzoyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	363.	3-Benzoylbenzoyl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	364.	4-Phenylbenzoyl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	365.	4-Phenylphenylacetyl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	366.	3-Phenylpropionyl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	367.	4-Phenylbutyryl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	368.	5-Phenylvaleryl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	369.	3-Benzoyloxycarbonylpropionyl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	370.	6-(Acetylamino)-pyridyl-3-carbonyl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	371.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	372.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	373.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	374.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	375.	3-Benzoylbenzoyl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	376.	4-Benzoylbenzoyl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	377.	4-Phenylbenzoyl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	378.	4-Phenylphenylacetyl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	379.	3-Phenylpropionyl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
45	380.	4-Phenylbutyryl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	381.	5-Phenylvaleryl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph

	382.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-Sar-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	383.	3-Benzylloxycarbonylpropionyl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
5	384.	6-(Acetylamino)-pyridin-3-carbonyl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	385.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	386.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	387.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
10	388.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Sar-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	389.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	390.	4-Benzoylbenzoyl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	391.	4-Phenylbenzoyl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	392.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	393.	3-Phenylpropionyl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	394.	4-Phenylbutyryl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	395.	5-Phenylvaleryl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	396.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	397.	3-Benzylloxycarbonylpropionyl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	398.	6-(Acetylamino)-pyridyl-3-carbonyl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	399.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	400.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	401.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	402.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-(N-Me)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	403.	3-Benzoylbenzoyl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	404.	4-Benzoylbenzoyl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	405.	4-Phenylbenzoyl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	406.	4-Phenylphenylacetyl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	407.	3-Phenylpropionyl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
40	408.	4-Phenylbutyryl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	409.	5-Phenylvaleryl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	410.	$C_6H_5-C\equiv C-CO-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH_2-5-(3-am)-thioph$
	411.	3-Benzylloxycarbonylpropionyl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
45	412.	6-(Acetylamino)-pyridyl-3-carbonyl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph

	413.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	414.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
5	415.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	416.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-(D)-(N-Me)Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	417.	3-Benzoylbenzoyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
10	418.	Cinnamoyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	419.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	420.	3-Benzyloxycarbonylpropionyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	421.	4-Methoxycarbonylcinnamoyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	422.	4-Methoxycarbonylbenzoyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	423.	6-(Acetylamino)-pyridyl-3-carbonyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	424.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	425.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	426.	HOOC-m-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	427.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	428.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	429.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	430.	5-Phenylethynyl-nicotinoyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	431.	4-Phenylethynyl-benzoyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	432.	3-Phenylethynyl-benzoyl-β-Ala-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	433.	3-Benzoylbenzoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	434.	4-Phenylbenzoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	435.	4-Phenylphenylacetyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	436.	2-(Benzylthio)-benzoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	437.	3-Phenylpropionyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	438.	4-Phenylbutyryl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	439.	5-Phenylvaleryl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
40	440.	3-Benzyloxycarbonylpropionyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	441.	4-Methoxycarbonylcinnamoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	442.	4-Methoxycarbonylbenzoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	443.	6-(Acetylamino)-pyridyl-3-carbonyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
45	444.	3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	445.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph

	446.	HOOC-m-C ₆ H ₄ -C≡C-CO-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	447.	4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
5	448.	3-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	449.	4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	450.	5-Phenylethynyl-nicotinoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
10	451.	4-Phenylethynyl-benzoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	452.	3-Phenylethynyl-benzoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	453.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Cpg-Dhi-1-CO-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	454.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Cpg-Ohi-1-CO-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	455.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Cpg-(5-Me) Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	456.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Cpg-cis-(4-F) Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	457.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Cpg-trans-(4-F) Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	458.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Cpg-(3S) (3-Me) Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	459.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	460.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH(CH ₃)-(D) Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	461.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CO-(D) Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	462.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH(CH ₃)-(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	463.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(N-Me) (D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	464.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -C(CH ₃) ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	465.	4-HOOC-3-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	466.	4-HOOC-2-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	467.	4-HOOC-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	468.	3-HOOC-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	469.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH(CH ₃)-(D) Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	470.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(N-Me) (D) Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	471.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -C(CH ₃) ₂ -(D) Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	472.	4-HOOC-3-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	473.	4-HOOC-2-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	474.	4-HOOC-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	475.	3-HOOC-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
40	476.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH(CH ₃)-(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	477.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(N-Me) (D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	478.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -C(CH ₃) ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	479.	4-HOOC-3-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
45	480.	4-HOOC-2-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	481.	4-HOOC-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	482.	3-HOOC-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D) Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph

	483.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH(CH ₃)-(D)Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	484.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(N-Me)(D)Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	485.	4-HOOC-C ₆ H ₄ -C(CH ₃) ₂ -(D)Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
5	486.	4-HOOC-3-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D)Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	487.	4-HOOC-2-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D)Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	488.	4-HOOC-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D)Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	489.	3-HOOC-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -(D)Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
10	490.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH(CH ₃)-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	491.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	492.	HOOC-p-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	493.	p-carboxy-tetrafluorobenzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	494.	p-carboxy-2'-F-benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	495.	p-carboxy-2'-methoxy-benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	496.	p-carboxy-3'-methoxy-benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	497.	H ₂ O ₃ P-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	498.	5-COOH-indanyl(1)-D-Val-Pyr-NH-5-(3-am)-thioph
	499.	6-COOH-indanyl(1)-D-Val-Pyr-NH-5-(3-am)-thioph
	500.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-4-amb
	501.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
25	502.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -4-(2-am)-thioph
	503.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-3-(6-am)pico
	504.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-fur
	505.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am-4-Cl)-thioph
	506.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am-3-Cl)-thioph
30	507.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
	508.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -2-(5-am)-thiaz
	509.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thiaz
	510.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -4-(2-am)-thiaz
	511.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am-4-Me)-thioph
	512.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am-4-Me)-thioph
35	513.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-guan)-thiaz
	514.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -2-(5-guan)-thiaz
	515.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-guan)-thioph
	516.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-guan)-thioph
	517.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-(4-guan)benzyl
40	518.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-(CH ₂) ₄ -am
	519.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-(CH ₂) ₅ -am
	520.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-(CH ₂) ₃ -am
	521.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-(CH ₂) ₄ -guan
	522.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-(CH ₂) ₅ -guan
	523.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-(CH ₂) ₃ -guan
45	524.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-3-amb
	525.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-C(NHCH ₃)=NCH ₃)-thioph
	526.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-C(NH ₂)=NCH ₃)-thioph

	527.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Pic-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	528.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Aze-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	529.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-N-Me-Ala-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	530.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-4,4-difluor-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
5	531.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Val-Thz-4-CO-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	532.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-(2-CF ₃)Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	533.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-(3-CF ₃)Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	534.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-3,3-(CF ₃) ₂ -Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	535.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-2-Methyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
10	536.	(p-CH ₃)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	537.	(p-ethyl)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	538.	(p-propyl)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	539.	(p-butyl)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	540.	(p-isopropyl)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	541.	(p-tBu)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	542.	(p-pentyl)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	543.	(p-hexyl)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	544.	(p-trifluormethyl)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	545.	(o-methyl)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	546.	(o-trifluormethyl)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	547.	(o-methoxy)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	548.	(o-dimethyl)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	549.	(o-dimethoxy)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	550.	(p-methoxy)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	551.	(p-ethoxy)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	552.	(p-propyloxy)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	553.	(p-isopropyloxy)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	554.	(p-butyloxy)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	555.	(p-tert.butoxy)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	556.	(p-aminomethyl)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	557.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	558.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	559.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-allo-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	560.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-tLeu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	561.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-hexafluor-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	562.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Thr-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	563.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	564.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-2-methyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	565.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-4-amb
	566.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
40	567.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-3-(6-am)pico
	568.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-fur
	569.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am-4-Cl)-thioph
	570.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am-3-Cl)-thioph
45	571.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-am)-thiaz
	572.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -2-(5-am)-thiaz
	573.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thiaz

	574.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -4-(2-am)-thiaz
	575.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -2-(4-guan)-thiaz
	576.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -2-(5-guan)-thiaz
	577.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-guan)-thioph
5	578.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-guan)-thioph
	579.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -4-(2-am)-thioph
	580.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-(4-guan)benzyl
	581.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-(CH ₂) ₄ -am
	582.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-(CH ₂) ₅ -am
	583.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-(CH ₂) ₃ -am
10	584.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-(CH ₂) ₄ -guan
	585.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-(CH ₂) ₅ -guan
	586.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-(CH ₂) ₃ -guan
	587.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-3-amb
	588.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-C(NHCH ₃)-NCH ₃)-thioph
15	589.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-C(NH ₂)-NCH ₃)-thioph
	590.	Indanyl(1R)-D-Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	591.	Indanyl(1R)-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	592.	Indanyl(1R)-D-Thr-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	593.	Indanyl(1R)-D-allo-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	594.	Indanyl(1R)-D-tLeu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	595.	Indanyl(1R)-D-hexafluor-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	596.	Indanyl(1R)-D-2-methyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	597.	Indanyl(1R)-CO-D-Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	598.	Indanyl(1R)-CO-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	599.	Indanyl(1R)-CO-D-allo-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	600.	Indanyl(1R)-CO-D-tLeu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	601.	Indanyl(1S)-D-Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	602.	Indanyl(1S)-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	603.	Indanyl(1S)-D-Thr-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	604.	Indanyl(1S)-D-allo-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	605.	Indanyl(1S)-D-tLeu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	606.	Indanyl(1S)-D-hexafluor-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	607.	Indanyl(1S)-D-2-methyl-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	608.	Indanyl(1S)-CO-D-Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	609.	Indanyl(1S)-CO-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	610.	Indanyl(1S)-CO-D-allo-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	611.	Indanyl(1S)-CO-D-tLeu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	612.	(5,6-dimethyl)indanyl(1)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	613.	(5,7-dimethyl)indanyl(1)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	614.	(p-aminomethyl)-benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
40	615.	(o-carboxy)-benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	616.	(m-carboxy)-benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	617.	(p-carboxy)-benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	618.	(p-carboxy-methyl)-benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	619.	Indanyl(2)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	620.	(2,4,6-trimethoxy)-benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
45	621.	Tetrahydronaphthyl(1S)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	622.	Tetrahydronaphthyl(1R)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	623.	2,6-dibromophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph

	624.	2,6-ditrifluormethyl-phenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	625.	Indolyl(3)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	626.	N-methyl-indolyl(3)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
5	627.	Benzthienyl(3) CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	628.	(5-carboxy)indanyl(1R)-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	629.	(6-carboxy)indanyl(1R)-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	630.	(4-carboxy-2,6-dichlor)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	631.	(5-carboxy)indanyl(1S)-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
10	632.	(6-carboxy)indanyl(1S)-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	633.	(5-carboxy)indanyl(1R)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	634.	(6-carboxy)indanyl(1R)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	635.	(5-carboxy)indanyl(1S)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	636.	(6-carboxy)indanyl(1S)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	637.	(p-CH ₃)-benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	638.	(p-ethyl)-benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	639.	(p-propyl)-benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	640.	(p-butyl)-benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	641.	(p-isopropyl)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	642.	(p-tBu)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	643.	(p-pentyl)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	644.	(p-hexyl)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	645.	(p-trifluormethyl)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	646.	(o-methyl)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	647.	(o-trifluormethyl)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	648.	(o-methoxy)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	649.	(o-dimethyl)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	650.	(o-dimethoxy)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	651.	(p-methoxy)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	652.	(p-ethoxy)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	653.	(p-propyloxy)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	654.	(p-isopropyloxy)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	655.	(p-butyloxy)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	656.	(p-tert.butoxy)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	657.	(p-CN)-benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	658.	(p-dimethylamino)-benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	659.	(p-methoxy)-benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	660.	(p-ethoxy)-benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	661.	(p-propyloxy)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	662.	(p-isopropyloxy)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	663.	(p-butyloxy)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	664.	(p-tertbutyloxy)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
40	665.	(p-pentyloxy)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	666.	(p-trifluormethyl)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	667.	(p-ethyl)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	668.	(p-propyl)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	669.	(p-butyl)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	670.	(p-tert.butyl)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
45	671.	(p-pentyl)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	672.	(p-hexyl)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	673.	(p-MeSO ₂))benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph

	674.	(p-Nitro)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	675.	(p-carboxy)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	676.	(p-carboxy)benzyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	677.	(p-carboxy)benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
5	678.	(p-carboxy)benzyl-D-Nva-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	679.	(p-carboxy)benzyl-D-tLeu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	680.	(p-carboxy)benzyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	681.	(p-carboxy)benzyl-D-allo-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	682.	(p-carboxy)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	683.	(p-carboxy)benzyl-D-Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
10	684.	2,6-dichlorbenzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	685.	2,6-dichlorbenzyl-CO-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	686.	2,6-dichlorbenzyl-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	687.	2,6-dichlorbenzyl-CO-D-Nva-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	688.	2,6-dichlorbenzyl-CO-D-tLeu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	689.	2,6-dichlorbenzyl-CO-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
15	690.	2,6-dichlorbenzyl-CO-D-allo-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	691.	2,6-dichlorbenzyl-CO-D-Cpg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	692.	p-benzoyl-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	693.	(p-Phenyl-NH-CO-NH)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	694.	2,4,6-trimethyl-benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
20	695.	Benzhydryl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	696.	(p-carboxy)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	697.	(p-COOMe)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	698.	(p-COOEt)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	699.	(p-COOPr)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
25	700.	(p-COOiPr)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	701.	(p-COOtBu)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	702.	(p-COOCyclohexyl)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	703.	(p-COOCyclopentyl)benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	704.	(p-COOMe)benzyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	705.	(p-COOEt)benzyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
30	706.	(p-COOPr)benzyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	707.	(p-COOiPr)benzyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	708.	(p-COOtBu)benzyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	709.	(p-COOCyclohexyl)benzyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	710.	(p-COOCyclopentyl)benzyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
35	711.	(p-COOMe)benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	712.	(p-COOEt)benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	713.	(p-COOPr)benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	714.	(p-COOiPr)benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	715.	(p-COOtBu)benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	716.	(p-COOCyclohexyl)benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
40	717.	(p-COOCyclopentyl)benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	718.	(p-COOMe)benzyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	719.	(p-COOEt)benzyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	720.	(p-COOPr)benzyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	721.	(p-COOiPr)benzyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
45	722.	(p-COOtBu)benzyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	723.	(p-COOCyclohexyl)benzyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	724.	(p-COOCyclopentyl)benzyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	725.	(p-COOMe)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph

	726.	(p-COOEt)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	727.	(p-COOPr)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	728.	(p-COOiPr)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	729.	(p-COOtBu)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
5	730.	(p-COOCyclohexyl)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	731.	(p-COOCyclopentyl)benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	732.	(p-COOMe)benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	733.	(p-COOEt)benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	734.	(p-COOPr)benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	735.	(p-COOiPr)benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
10	736.	(p-COOtBu)benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	737.	(p-COOCyclohexyl)benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	738.	(p-COOCyclopentyl)benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	739.	(p-COOMe)benzoyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	740.	(p-COOEt)benzoyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
15	741.	(p-COOPr)benzoyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	742.	(p-COOiPr)benzoyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	743.	(p-COOtBu)benzoyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	744.	(p-COOCyclohexyl)benzoyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	745.	(p-COOCyclopentyl)benzoyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	746.	(p-COOMe)benzoyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
20	747.	(p-COOEt)benzoyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	748.	(p-COOPr)benzoyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	749.	(p-COOiPr)benzoyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	750.	(p-COOtBu)benzoyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	751.	(p-COOCyclohexyl)benzoyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
25	752.	(p-COOCyclopentyl)benzoyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	753.	(p-COOMe)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	754.	(p-COOEt)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	755.	(p-COOPr)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	756.	(p-COOiPr)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	757.	(p-COOtBu)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
30	758.	(p-COOCyclohexyl)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	759.	(p-COOCyclopentyl)benzyl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	760.	(p-COOMe)benzyl-CO-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	761.	(p-COOEt)benzyl-CO-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	762.	(p-COOPr)benzyl-CO-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
35	763.	(p-COOiPr)benzyl-CO-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	764.	(p-COOtBu)benzyl-CO-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	765.	(p-COOCyclohexyl)benzyl-CO-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	766.	(p-COOCyclopentyl)benzyl-CO-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	767.	(p-COOMe)benzyl-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	768.	(p-COOEt)benzyl-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
40	769.	(p-COOPr)benzyl-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	770.	(p-COOiPr)benzyl-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	771.	(p-COOtBu)benzyl-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	772.	(p-COOCyclohexyl)benzyl-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	773.	(p-COOCyclopentyl)benzyl-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
45	774.	(p-COOMe)benzyl-CO-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	775.	(p-COOEt)benzyl-CO-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph

	776.	(p-COOPr)benzyl-CO-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	777.	(p-COOiPr)benzyl-CO-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	778.	(p-COOtBu)benzyl-CO-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	779.	(p-COOCyclohexyl)benzyl-CO-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
5	780.	(p-COOCyclopentyl)benzyl-CO-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	781.	5-EtOOC-indanyl(1R)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	782.	6-EtOOC-indanyl(1R)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	783.	5-EtOOC-indanyl(1R)-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	784.	6-EtOOC-indanyl(1R)-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
10	785.	5-EtOOC-indanyl(1S)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	786.	6-EtOOC-indanyl(1S)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	787.	5-EtOOC-indanyl(1S)-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	788.	6-EtOOC-indanyl(1S)-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-ham)-thioph
	789.	4-(Benzylamino-methyl)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	790.	4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	791.	4-(Isobutylamino-methyl)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	792.	4-(Isopropylamino-methyl)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	793.	4-(Benzylamino-methyl)-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	794.	4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	795.	4-(Isobutylamino-methyl)-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	796.	4-(Isopropylamino-methyl)-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	797.	4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-benzoyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	798.	4-(Benzylamino-methyl)-benzoyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	799.	3-(Benzylamino-methyl)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	800.	3-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	801.	3-(Isobutylamino-methyl)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	802.	3-(Isopropylamino-methyl)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	803.	3-(Benzylamino-methyl)-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	804.	3-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
40	805.	3-(Isobutylamino-methyl)-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	806.	3-(Isopropylamino-methyl)-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	807.	4-(Benzylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
45	808.	4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	809.	4-(Isobutylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph

5	810.	4-(Isopropylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	811.	4-(Benzylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	812.	4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	813.	4-(Isobutylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	814.	4-(Isopropylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
10	815.	4-(Benzylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	816.	4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	817.	4-(Benzylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
15	818.	4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	819.	4-(Isobutylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	820.	4-(Isopropylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	821.	4-(Benzylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
20	822.	4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	823.	4-(Isobutylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	824.	4-(Isopropylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
25	825.	4-(Benzylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	826.	4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-phenylacetyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	827.	3-[4-(Benzylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
30	828.	3-[4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	829.	3-[4-(Isobutylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	830.	3-[4-(Isopropylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
35	831.	3-[4-(Benzylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	832.	3-[4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	833.	3-[4-(Isobutylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
40	834.	3-[4-(Isopropylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	835.	3-[4-(Benzylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
	836.	3-[4-(Isopropylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph
45	837.	3-[4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph

5	838.	3-[4-(Benzylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	839.	3-[4-(Isopropylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	840.	3-[4-(Cyclohexylmethylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	841.	3-[4-(Benzylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph
	842.	3-[4-(Isopropylamino-methyl)-phenyl]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph

10 Abkürzungsliste:

Abu:	2-Aminobuttersäure
AIBN:	Azobisisobutyronitril
Ac:	Acetyl
15 Acpc:	1-Aminocyclopentan-1-carbonsäure
Achc:	1-Aminocyclohexan-1-carbonsäure
Aib:	2-Aminoisobuttersäure
Ala:	Alanin
20 β-Ala:	β-Alanin (3-Aminopropionsäure)
am:	Amidino
amb:	amidinobenzyl
4-amb:	4-amidinobenzyl (p-amidinobenzyl)
25 Arg:	Arginin
Asp:	Asparaginsäure
Aze:	Azetidin-2-carbonsäure
Bn:	Benzyl
30 Boc:	tert. Butyloxycarbonyl
Bu:	Butyl
Cbz:	Benzyloxycarbonyl
Cha:	Cyclohexylalanin
35 Chea:	Cycloheptylalanin
Cheg:	Cycloheptylglycin
Chg:	Cyclohexylglycin
Cpa:	Cyclopentylalanin
40 Cpg:	Cyclopentylglycin
d:	Dublett
Dab:	2,4-diaminobuttersäure
Dap:	2,3-diaminopropionsäure
45 DC:	Dünnschichtchromatographie
DCC:	Dicyclohexylcarbodiimid

	Dcha:	Dicyclohexylamin
	DCM:	Dichlormethan
	Dhi-1-COOH:	2,3-Dihydro-1H-isoindol-1-carbonsäure
5	DMF:	Dimethylformamid
	DIPEA:	Diisopropylethylamin
	EDC:	N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid
	Et:	Ethyl
10	Eq:	Äquivalente
	Gly:	Glycin
	Glu:	Glutaminsäure
	fur:	Furan
15	guan:	Guanidino
	ham:	Hydroxyamidino
	HCha	Homocyclohexylalanin, 2-Amino-4-cyclohexylbuttersäure
	His:	Histidin
20	HOBT:	Hydroxybenzotriazol
	HOSucc:	Hydroxysuccinimid
	HPLC:	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
	Hyp:	Hydroxyprolin
25	Ind-2-COOH:	Indolin-2-carbonsäure
	iPr:	iso-Propyl
	Leu:	Leucin
	Lsg:	Lösung
30	Lys:	Lysin
	m:	Multiplett
	Me:	Methyl
	MPLC:	Mitteldruckflüssigkeitschromatographie
35	MTBE:	Methyl-tert.-butyl-ether
	NBS:	N-Bromsuccinimid
	Nva:	Norvalin
	Ohi-2-COOH:	Octahydroindol-2-carbonsäure
40	Ohii-1-COOH:	Octahydroisoindol-1-carbonsäure
	Orn:	Ornithin
	Oxaz:	Oxazol
	p-amb:	p-amidinobenzyl
45	Ph:	Phenyl
	Phe:	Phenylalanin
	Phg:	Phenylglycin

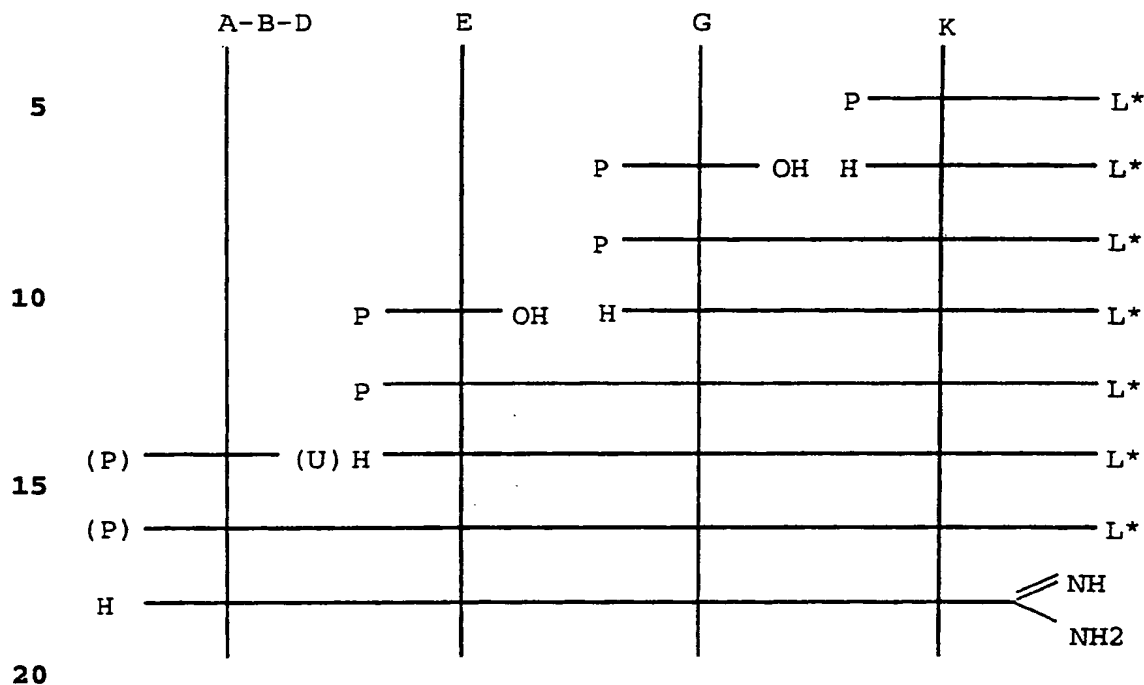
	Pic:	Pipecolinsäure
	pico:	picolyl
	PPA:	Propylphosphonsäureanhydrid
5	Pro:	Prolin
	Py:	Pyridin
	Pyr:	3,4-Dehydroprolin
	q:	Quartett
10	RT:	Raumtemperatur
	RP-18	Reversed Phase C-18
	s:	Singulett
	Sar:	Sarkosin (N-Methylglycin)
15	sb:	Singulett breit
	t:	Triplett
	t:	tertiär
	tBu:	tertiär-Butyl
20	tert:	tertiär
	TBAB:	Tetrabutylammoniumbromid
	TEA:	Triethylamin
	TFA:	Trifluoressigsäure
25	TFFA:	Trifluoressigsäureanhydrid
	thiaz:	Thiazol
	Thz-2-COOH:	1,3-Thiazolidin-2-carbonsäure
	Thz-4-COOH:	1,3-Thiazolidin-4-carbonsäure
30	thioph:	Thiophen
	1-Tic:	1-Tetrahydroisochinolincarbonsäure
	3-Tic:	3-Tetrahydroisochinolincarbonsäure
	TOTU:	O-(Cyan-ethoxycarbonylmethylen)-amino-]- N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
35	Z:	Benzyloxycarbonyl

Experimenteller Teil

- 40 Die Verbindungen der Formel I lassen sich entsprechend Schemata I-III darstellen.

- Die Bausteine A-B-D, E, G und K werden vorzugsweise separat aufgebaut und in geeignet geschützter Form eingesetzt (siehe
- 45 Schemata I-III, Verwendung jeweils orthogonaler, mit der angewandten Synthesemethode kompatibler Schutzgruppen (P oder P*)).

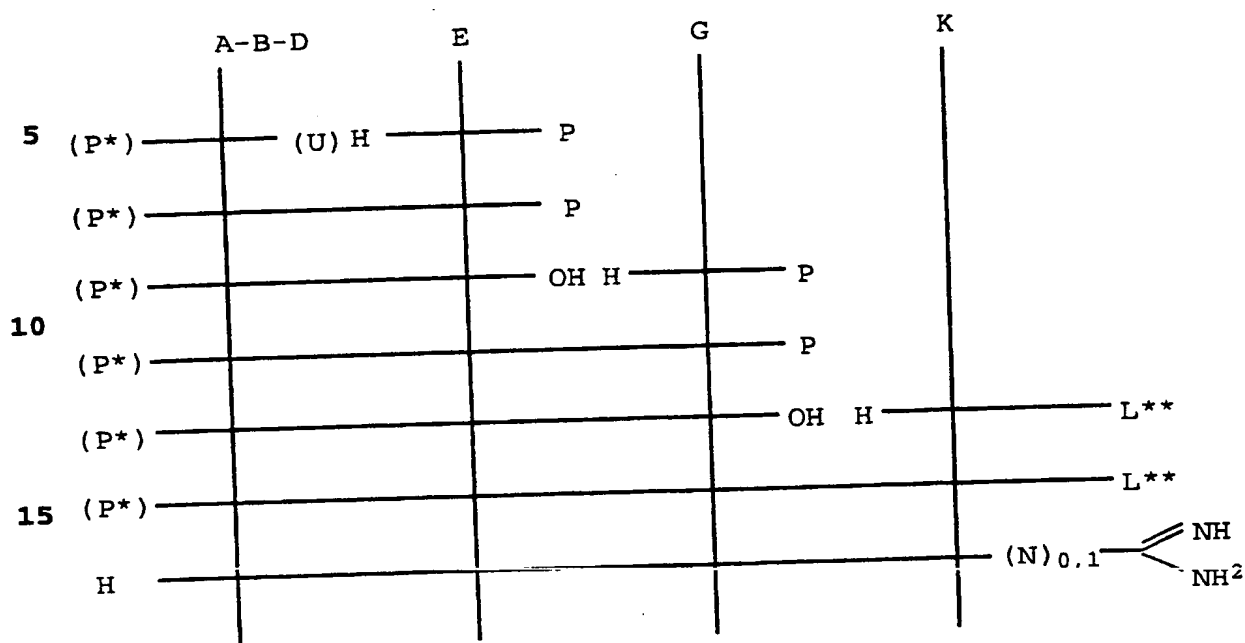
Schema I



(P = Schutzgruppe, (P) = Schutzgruppe oder H)

- Schema I beschreibt den linearen Aufbau des Moleküls I durch Schutzgruppenabspaltung von P-K-L* (L* gleich CONH₂, CSNH₂, CN, C(=NH)NH-COOR*; R* gleich Schutzgruppe oder polymerer Träger mit Spacer (Festphasensynthese)), Kupplung des Amins H-K-L* mit der N-geschützten Aminosäure P-G-OH zu P-G-K-L*, Abspaltung der N-terminalen Schutzgruppe zu H-G-K-L*, Kupplung mit der N-geschützten Aminosäure P-E-OH zu P-E-G-K-L*, Abspaltung der Schutzgruppe P zu H-E-G-K-L*, anschließende Kupplung oder Alkylierung mit dem gegebenenfalls geschützten (P)-A-B-D-U Baustein (U = Abgangsgruppe) oder reduktive Alkylierung mit (P)-A-B-D'-U (U = Aldehyd, Keton) oder Michael-Addition mit einem geeignetem (P)-A-B-D"-C=C-Derivat zu (P)-A-B-D-E-G-K-L*. Ist L* eine Amidfunktion, so kann diese auf den jeweils geschützten Stufen durch Dehydratisierung mit Trifluoressigsäureanhydrid in die entsprechende Nitrilfunktion überführt werden. Amidinsynthesen für die Benzamidin-, Picolylamidin-, Thienylamidin-, Furylamidin- und Thiazolylamidin-Verbindungen des Strukturtyps I ausgehend von den entsprechenden Carbonsäureamiden, Nitrilen, Carbonsäurethioamiden und Hydroxyamidinen sind in einer Reihe von Patentanmeldungen beschrieben (s. z.B. WO 95/35309, WO 96/178860, WO 96/24609, WO 96/25426, WO 98/06741, WO 98/09950). Anschließend werden eventuell noch vorhandene Schutzgruppen abgespalten. Ist L* gleich C(=NH)NH-Spacer-polymerer Träger, so werden diese Verbindungen im letzten Schritt vom polymeren Träger abgespalten und somit die Wirksubstanz freigesetzt.

Schema II

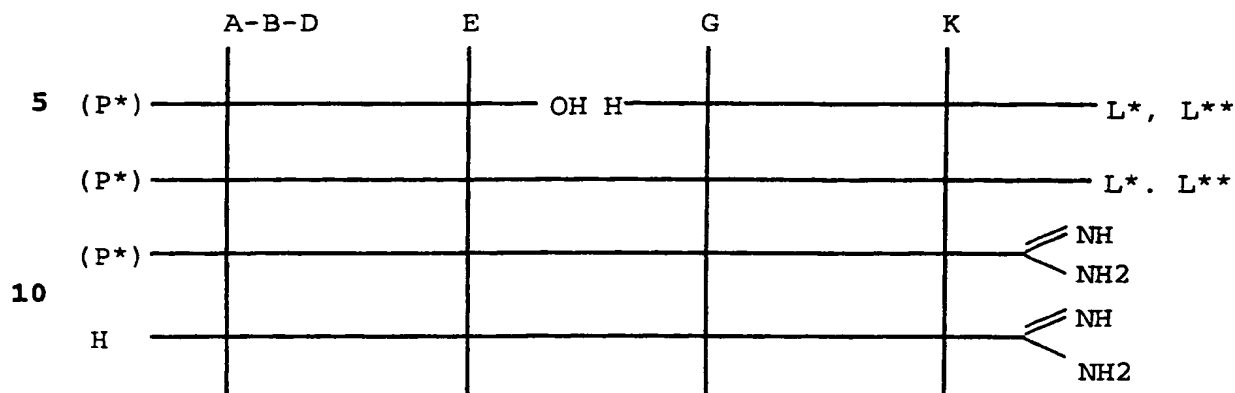


- 20 Schema II beschreibt den linearen Aufbau des Moleküls I durch Kupplung, Alkylierung, reduktive Aminierung oder Michael-Addition von H-E-P an entsprechend geeignete gegebenenfalls geschützte (P*)-A-B-D Bausteine [(P*)-A-B-D-U (U = Abgangsgruppe) bzw. (P*)-A-B-D'-U (U = Aldehyd, Keton) bzw. (P*)-A-B-D''-C=C-Derivat]
- 25 zu (P*)-A-B-D-E-P. Nach Abspaltung der C-terminalen Schutzgruppe zu (P*)-A-B-D-E-OH, Kupplung mit H-G-P zu (P*)-A-B-D-E-G-P, erneute Abspaltung der C-terminalen Schutzgruppe zu (P*)-A-B-D-E-G-OH und Kupplung mit H-K-L** (L** gleich CONH₂, CSNH₂, CN, NH-C(=NH)NH₂, C(=NH)NH-R**, R** gleich Wasserstoffatom
- 30 oder Schutzgruppe) zu (P*)-A-B-D-E-G-K-L**. Die Umsetzung dieses Zwischenprodukts zum Endprodukt erfolgt analog Schema I. Die Synthesesequenz nach Schema II eignet sich ebenfalls für eine Festphasensynthese, wenn der A-B-D Baustein eine entsprechende
- 35 Ankerfunktion wie z.B. eine Carbonsäure- oder Aminofunktion aufweist.

40

45

Schema III



- 15 Schema III beschreibt einen sehr effizienten Weg zur Darstellung der Verbindungen I durch eine konvergente Synthese. Die entsprechend geschützten Bausteine (P*)-A-B-D-E-OH und H-G-K-L* bzw. H-G-K-L** werden miteinander gekuppelt und die entstandenen Zwischenprodukte (P*)-A-B-D-E-G-K-L* bzw. (P*)-A-B-D-E-G-K-L**
 20 Schema I zum Endprodukt umgesetzt.

- Als N-terminale Schutzgruppen werden Boc, Cbz oder Fmoc eingesetzt, C-terminale Schutzgruppen sind Methyl, tert.-Butyl und Benzylester. Amidinschutzgruppen sind vorzugsweise BOC, Cbz und
 25 davon abgeleitete Gruppen für die Festphasensynthese. Enthalten die Zwischenprodukte olefinische Doppelbindungen so sind Schutzgruppen, die hydrogenolytisch abgespalten werden, ungeeignet. Die erforderlichen Kupplungsreaktionen sowie die üblichen Reaktionen der Schutzgruppeneinführung und -abspaltung werden
 30 nach Standardbedingungen der Peptidchemie durchgeführt (siehe M. Bodanszky, A. Bodanszky "The Practice of Peptide Synthesis", 2. Auflage, Springer Verlag Heidelberg, 1994).

- Boc-Schutzgruppen werden mittels Dioxan/HCl oder TFA/DCM, Cbz-Schutzgruppen hydrogenolytisch oder mit HF, Fmoc-Schutzgruppen mit Piperidin abgespalten. Die Verseifung von Esterfunktionen erfolgt mit LiOH in einem alkoholischen Lösungsmittel oder in Dioxan/Wasser. t-Butylester werden mit TFA oder Dioxan/HCl
 40 gespalten.

Die Reaktionen wurden mittels DC kontrolliert, wobei üblicherweise folgende Laufmittel benutzt wurden:

- | | | |
|------|---------------------|---------|
| A. | DCM/MeOH | 95:5 |
| 5 B. | DCM/MeOH | 9:1 |
| C. | DCM/MeOH | 8:2 |
| D. | DCM/MeOH/50%ig HOAc | 40:10:5 |
| E. | DCM/MeOH/50%ig HOAc | 35:15:5 |

- 10 Sofern säulenchromatographische Trennungen erwähnt werden, waren dies Trennungen über Kieselgel, für die die oben genannten Laufmittel verwendet wurden.

- Reversed phase HPLC Trennungen wurden mit Acetonitril/Wasser und
15 HOAc Puffer durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen lassen sich nach folgenden Methoden herstellen:

- 20 A-B-D Bausteine:

- Die als A-B-D Bausteine eingesetzten Verbindungen sind größtenteils kommerziell erhältlich wie z.B. α -Bromessigsäure-tert.-butylester, Methylsulfonsäurechlorid, Benzylsulfonsäurechlorid,
25 4-Chlorsulfonyl-benzoesäure, Zimtsäure, Hydrozimtsäure, 5-Brom-valeriansäure, Phenylpropiolsäure, 4-Phenylbuttersäure, 5-Phenyl-valeriansäure, 4-Phenylbenzoesäure, 4-Biphenylelessigsäure, etc.
Soweit diese Verbindungen mehrere funktionelle Gruppen aufweisen werden an den notwendigen Stellen Schutzgruppen eingeführt.
- 30 Gegebenenfalls werden funktionelle Gruppen in Reaktiv- oder Abgangsgruppen umgewandelt (z.B. Aktivester, gemischte Anhydride, Sulfonsäurechloride, etc.), um eine entsprechende chemische Verknüpfung mit den anderen Bausteinen zu ermöglichen.

- 35 Die Synthese der E-Bausteine wurde wie folgt durchgeführt:

- Die als E-Bausteine eingesetzten Verbindungen Glycin, (D) bzw (L)-Alanin, (D) bzw (L)-Valin, (D)-Phenylalanin, (D)-Cyclohexylalanin, (D)-Cycloheptylglycin, etc. sind entweder als freie Amino-
40 nosäuren, als Boc-geschützte Verbindungen oder als entsprechende Methylester käuflich zu erwerben.

- Die Darstellung von Cycloheptylglycin und Cyclopentylglycin erfolgte durch Umsetzung von Cycloheptanon bzw. Cyclopentanon mit
45 Isonitrilelessigsäureethylester entsprechend bekannter Vorschriften (H.-J. Prätorius, J. Flossdorf, M.Kula, Chem. Ber. 1985, 108,

3079 oder U. Schöllkopf und R. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1174).

Die genannten Aminosäuren wurden nach allgemein bekannten Verfahren je nach Bedarf entweder N oder C-terminal mit einer Schutzgruppe versehen.

Die Synthese der G-Bausteine wurde wie folgt durchgeführt:

- 10 Die als G-Bausteine eingesetzten Verbindungen (L)-Prolin, (L)-4,4-Difluorprolin, (L)-3-Methylprolin, (L)-5-Methylprolin, (L)-3,4-Dehydroprolin, (L)-Octahydroindol-2-carbonsäure, (L)-Thiazolidin-4-carbonsäure und (L)-Azetidincarbonsäure sind entweder als freie Aminosäuren, als Boc-geschützte Verbindungen
15 oder als entsprechende Methylester käuflich zu erwerben
(-)-Thiazolidin-2-carbonsäuremethylester wurde nach R.L. Johnson, E.E. Smismann, J. Med. Chem. 21, 165 (1978) dargestellt.

Die Synthese der K-Bausteine wurde wie folgt durchgeführt:

20

p-Cyanobenzylamin

Die Darstellung dieses Bausteins wurde wie in WO 95/35309 beschrieben, durchgeführt.

25 3-(6-Cyano)-picolylamin

Die Darstellung dieses Bausteins wurde wie in WO 96/25426 bzw. WO 96/24609 beschrieben, durchgeführt.

5-Aminomethyl-2-cyanothiophen

30 Die Darstellung dieses Bausteins wurde wie in WO 95/23609 beschrieben, durchgeführt.

5-Aminomethyl-3-cyanothiophen

Die Darstellung dieses Bausteins wurde wie in WO 96/17860
35 beschrieben, durchgeführt.

2-Aminomethyl-thiazol-4-thiocarboxamid

Die Darstellung erfolgte entsprechend G. Videnov, D. Kaier, C. Kempfer und G. Jung Angew. Chemie (1996) 108, 1604, wobei die
40 dort beschriebene N-Boc-geschützte Verbindung mit etherischer Salzsäure in Methylenchlorid entschützt wurde.

5-Aminomethyl-2-cyanofuran

Die Darstellung dieses Bausteins wurde wie in WO 96/17860
45 beschrieben, durchgeführt.

5-Aminomethyl-3-cyanofuran

Die Darstellung dieses Bausteins wurde wie in WO 96/17860 beschrieben, durchgeführt

5 5-Aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril

a) 5-Formyl-3-methylthiophen-2-carbonitril:

10 Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 25,1 ml (179 mmol) Diisopropylamin in 400 ml Tetrahydrofuran gab man innerhalb von 20 min 112 ml (179 mmol) einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan. Die Lösung ließ man auf -35°C kommen, kühlte erneut auf -78°C und tropfte bei dieser Temperatur langsam eine Lösung von 20,0 g (162 mmol)

15 2-Cyano-3-methylthiophen in 80 ml Tetrahydrofuran hinzu. Die Lösung färbte sich dabei dunkelrot. Man ließ 45 min nachrühren, tropfte langsam 63 ml (811 mmol) Dimethylformamid hinzu und ließ erneut 30 min rühren. Zur Aufarbeitung versetzte man bei -70°C mit einer Lösung von 27 g Zitronensäure in 160 ml Wasser. Man engte am Rotationsverdampfer ein, versetzte mit 540 ml gesättigter Natriumchloridlösung und extrahierte dreimal mit je 250 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand

25 säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Hexan/Essigester 4/1). Man erhielt 23 g (94 %) der Titelverbindung. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,4$ (s, 3H), 8,0 (s, 1H), 9,8 (s, 1H).

30

b) 5-Hydroxymethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril:

35 Zu einer Lösung von 23 g (152 mmol) 5-Formyl-3-methylthiophen-2-carbonitril in 300 ml absolutem Ethanol wurden bei Raumtemperatur portionsweise 5,75 g (152 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Man rührte 5 Minuten, engte das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum ein, nahm in Essigester auf, extrahierte mit 5%iger Zitronensäurelösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete die organische Phase

40 über Magnesiumsulfat, filtrierte das Trockenmittel ab und destillierte das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ab. Man erhielt auf diese Weise 24 g der Titelverbindung als dunkelrotes Öl, das noch Lösungsmittel enthielt und ohne weitere Reinigung in die folgenden

45 Umsetzungen eingesetzt wurde $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,4$ (s, 3H), 4,7 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 7,0 (s, 1H).

c) 5-Bromomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril:

5 Zu einer Lösung von 24 g (152 mmol) 5-Hydroxymethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril in 180 ml Tetrahydrofuran wurden 44 g (167 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Man gab dann eine Lösung von 55 g (167 mmol) Tetrabrommethan in 100 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man ließ 90 min lang bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand säulen-

10 chromatographisch gereinigt (Laufmittel Hexan: Essigester 8:2). Man erhielt 34 g der Titelverbindung, die noch ein wenig Lösungsmittel enthielt. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,4$ (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 7,3 (s, 1H).

15 d) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril:

20 Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 33,8 g (152 mmol) 5-Bromomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril in 255 ml Tetrahydrofuran wurde portionsweise mit 5,0 g (167 mmol) Natriumhydrid (80%ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von 36,4 g (167 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat in 255 ml Tetrahydrofuran hinzugeotropft, wobei die Temperatur 5°C nicht überstieg. Man ließ auf Raumtemperatur

25 kommen und über Nacht rühren. Man erwärmte zur Vervollständigung des Umsatzes noch drei Stunden lang auf 35°C, ließ danach auf Raumtemperatur abkühlen und versetzte langsam mit 510 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rück-

30 stand mehrere Male mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhielt 57,6 g eines öligen Rückstandes, der noch Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat

35 enthielt und als Rohprodukt in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,45$ (s, 18H), 2,35 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 7,05 (s, 1H).

40 e) 5-Aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril Hydrochlorid:

52,6 g 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril (Rohprodukt aus d), maximal 139 mmol) wurden in 950 ml Essigsäureethylester gelöst und auf 0°C gekühlt. Man sättigte mit Chlorwasserstoffgas, wobei nach

45 10 min ein weißer Niederschlag ausfiel. Man rührte zwei Stunden lang bei Raumtemperatur, eine Stunde lang bei 30°C, engte die entstandene Suspension anschließend am Rotations-

- verdampfer ein, rührte den Rückstand mit Diethylether aus, filtrierte vom Lösungsmittel ab und trocknete den festen Rückstand bei Raumtemperatur im Vakuum. Man erhielt 24,7 g (94 %) der Titelverbindung als weißes Pulver. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,4$ (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 7,3 (s, 1H), 8,8-9,0 (bs, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 15,0 (CH_3), 36,4 (CH_2), 104,8 (C-2), 113,8 (CN), 131,5 (C-4), 142,8 (C-5), 149,6 (C-3).

10 5-Aminomethyl-3-chlorthiophen-2-carbonitril-Hydrochlorid

- Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog 5-Aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril, wobei das eingesetzte 3-Chlor-2-cyanothiophen durch Dehydratisierung von 3-Chlorthiophen-2-carboxamid (Substanz ist käuflich zu erwerben) mit Trifluoressigsäureanhydrid hergestellt wurde.

5-Aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid

20 a) 2-Amino-3-cyan-4-methylthiophen-5-carbonsäureethylester

- 2-Amino-3-cyan-4-methylthiophen-5-carbonsäureethylester wurde nach "Organikum", 19. Aufl., Dt. Verlag der Wissenschaften, Leipzig, Heidelberg, Berlin, 1993, Kap. 6, S. 374-375, ausgehend von 130 g (1,0 mol) Acetessigsäureethylester, 66 g (1,0 mol) Malonsäuredinitril, 32 g (1,0 mol) Schwefel und 80 g (0,92 mol) Morpholin synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,25$ (t, 3H), 2,3 (s, 3H), 4,2 (q, 2H), 7,9 (bs, 2H).

30

b) 4-Cyan-3-methylthiophen-2-carbonsäureethylester

- Eine Lösung von 20,5 g (97,5 mmol) 2-Amino-3-cyan-4-methylthiophen-5-carbonsäureethylester in 600 ml einer 1:1-Mischung aus Acetonitril und Dimethylformamid wurde auf 5°C gekühlt und tropfenweise mit 15,7 g (146 mmol) tert.-Butylnitrit versetzt, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmte und eine heftige Gasentwicklung einsetzte. Man rührte sieben Stunden lang bei Raumtemperatur, engte am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum ein, reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel Dichlormethan) und erhielt 9,1 g (48 %) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,3$ (t, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,3 (q, 2H), 8,8 (s, 1H).

45

c) 5-Hydroxymethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril:

5 Zu einer Lösung von 25,1 g (129 mmol) 3-Cyan-4-methylthiophen-5-carbonsäureethylester in 400 ml Tetrahydrofuran wurden bei 0°C portionsweise 2,44 g (64 mmol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Man rührte fünf Stunden lang bei Raumtemperatur, vernichtete überschüssiges Reduktionsmittel durch Zugabe von 0,5 n Salzsäure, engte das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum ein, verdünnte mit Wasser und extrahierte dreimal mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann je einmal mit 0,5 n Salzsäure und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Man trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat, filtrierte das Trockenmittel ab und destillierte das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ab. Man reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 95:5) und erhielt 16.1 g (83 %) der gewünschten Verbindung als leicht gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,2 (s, 3H), 4,6 (d, 2H), 5,7 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

20

d) 5-Bromomethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril:

25 Zu einer Lösung von 16 g (104 mmol) 5-Hydroxymethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril in 300 ml Tetrahydrofuran wurden bei 5°C 30 g (115 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Man gab dann eine Lösung von 38g (115 mmol) Tetrabrommethan in 100 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Petrolether: Dichlormethan 1:1). Man erhielt 17 g (76 %) der Titelverbindung als gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,25 (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 8,5 (s, 1H).

30

35 e) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril:

40 Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 17,2 g (79,5 mmol) 5-Bromomethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril in 250 ml Tetrahydrofuran wurde portionsweise mit 3.5 g (103 mmol) Natriumhydrid (ölfrei) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von 22,5 g (103 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat in 100 ml Tetrahydrofuran hinzuge tropft, wobei die Temperatur 5°C nicht überstieg. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und zwei Stunden lang rühren. Man versetzte langsam mit 400 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand mit wenig

45

Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhielt 28 g eines Öls, das noch Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat enthielt und als Rohprodukt in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde. ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,4 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 8,4 (s, 1H).

10

f) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid

15

Das aus e) erhaltene Rohprodukt (max. 79 mmol) wurde in 280 ml Pyridin und 140 ml Triethylamin gelöst und bei Raumtemperatur mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die zuvor gelbe Lösung färbte sich grün. Man rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Zur Vervollständigung des Umsatzes wurde nochmals 15 min Schwefelwasserstoff eingeleitet und zwei Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Man trieb überschüssigen Schwefelwasserstoff mit Hilfe eines Stickstoffstromes über einen Waschturm aus. Danach wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt, in Essigester aufgenommen, mehrmals mit 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Dabei wurden 27 g eines hellgelben festen Schaumes erhalten, der ohne weitere Reinigung in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde. ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,4 (s, 18H), 2,15 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 7,5 (s, 1H), 9,3 (bs, 1H), 9,75 (bs, 1H).

20

25

30

g) 5-Aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid Hydrochlorid

35

27 g 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid (Rohprodukt aus f), maximal 70 mmol) wurden in 400 ml Essigsäureethylester gelöst und auf 0°C gekühlt. Man sättigte mit Chlorwasserstoffgas, wobei nach 10 min ein weißer Niederschlag ausfiel. Man rührte zwei Stunden lang bei Raumtemperatur, filtrierte den Niederschlag ab, wusch ihn mit Essigsäureethylester und trocknete den festen Rückstand bei Raumtemperatur im Vakuum. Man erhielt 13,6 g (87 %) der Titelverbindung als weißes Pulver. EI-MS: M⁺ = 186.

40

45

5-Aminomethyl-4-chlorthiophen-3-thiocarboxamid

a) 5-Formyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril:

5 Eine Lösung von 53,0 g (250 mmol) 2-Amino-4-chlor-5-formyl-
thiophen-3-carbonitril (die Darstellung dieser Verbindung
ist im Patent DB 3738910 beschrieben) in 600 ml einer
1:1-Mischung aus Acetonitril und Dimethylformamid wurde bei
10 Raumtemperatur tropfenweise mit 35 g (325 mmol) tert.-Butyl-
nitrit versetzt, wobei sich das Reaktionsgemisch von 20°C auf
37°C erwärmte und eine kräftige Gasentwicklung einsetzte. Man
kühlte auf 25°C, rührte sieben Stunden bei Raumtemperatur,
engte die schwarze Lösung am Rotationsverdampfer und im Hoch-
15 vakuum ein, reinigte den Rückstand säulenchromatographisch
(Laufmittel Dichlormethan) und erhielt 29 g (68 %) der
gewünschten Verbindung als gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz,
DMSO- d_6): δ = 9,1 (s, 1H), 10,0 (s, 1H).

b) 5-Hydroxymethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril:

20 Zu einer Lösung von 28,5 g (166 mmol) 5-Formyl-4-chlorthio-
phen-3-carbonitril in 400 ml absolutem Methanol wurden bei
5°C portionsweise 6,3 g (166 mmol) Natriumborhydrid gegeben.
Das Reaktionsgemisch erwärmte sich leicht und färbte sich
25 dunkelrot. Man beobachtete eine starke Gasentwicklung. Nach
zehn Minuten engte man das Reaktionsgemisch im Wasserstrahl-
vakuum ein, nahm in 200 ml Essigester auf, extrahierte mit
200 ml 1 m Salzsäure, wusch zweimal mit je 250 ml Wasser
und mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete die
30 organische Phase über Magnesiumsulfat, filtrierte das
Trockenmittel ab und destillierte das Lösungsmittel im
Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ab. Man erhielt 22 g
(76 %) der Titelverbindung als dunkelrotes Öl, das ohne
weitere Reinigung in die folgenden Umsetzungen eingesetzt
35 wurde. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,65 (bs, 1H), 5,95
(t, 2H), 8,6 (s, 1H).

c) 5-Bromomethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril:

40 Zu einer Lösung von 21,7 g (125 mmol) 5-Hydroxymethyl-4-
chlorthiophen-3-carbonitril in 250 ml Tetrahydrofuran wurden
bei 5°C 36,1 g (137 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Man gab
dann eine Lösung von 45,6 g (137 mmol) Tetrabrommethan in
100 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man ließ über Nacht bei Raum-
45 temperatur rühren. Man filtrierte vom Niederschlag ab, engte
das Filtrat am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum ein
und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Lauf-

mittel Petrolether: Dichlormethan 1:1). Man erhielt 26,0 g (88 %) der Titelverbindung als Öl. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4,95$ (s, 2H), 8,8 (s, 1H).

- 5 d) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril:

10 Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 25,0 g (106 mmol) 5-Bromomethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril in 300 ml Tetrahydrofuran wurde portionsweise mit 6,9 g (159 mmol) Natriumhydrid (ölfrei) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von 34,4 g (159 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat in 100 ml Tetrahydrofuran hinzuge tropft, wobei die Temperatur 5°C nicht
15 überstieg. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und zwei Stunden lang rühren. Man versetzte langsam mit 300 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand mit wenig Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extra-
20 hiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhielt 51,3 g eines Öls, das noch Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat und Lösungsmittelreste enthielt und als Rohprodukt in die folgende
25 Umsetzung eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,4$ (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 4,8 (s, 2H), 8,65 (s, 1H).

- e) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid

30 Ein Teil des aus d) erhaltenen Rohprodukts (39,4 g, max. 106 mmol) wurde in 400 ml Pyridin und 40 ml Triethylamin gelöst und bei Raumtemperatur mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die zuvor gelbe Lösung färbte sich grün. Man rührte
35 über Nacht bei Raumtemperatur. Man trieb überschüssigen Schwefelwasserstoff mit Hilfe eines Stickstoffstromes über einen Waschturm aus. Danach wurde das Reaktionsgemisch in eisgekühlte, 20%ige Natriumhydrogensulfatlösung gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische
40 Phase wurde anschließend mehrmals mit 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Dabei wurden 49,0 g eines lösungsmittelhaltigen Rückstandes erhalten, der ohne weitere Reinigung in die folgende Umsetzung eingesetzt
45 wurde. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,4$, 1,45 (s, 18H), 4,8 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 9,4 (bs, 1H), 10,0 (bs, 1H).

f) 5-Aminomethyl-4-chlorthiophen-3-thiocarboxamid Hydrochlorid

38,0 g des Rohprodukts aus e), maximal 93 mmol, wurden in 400 ml Essigsäureethylester gelöst und auf 0°C gekühlt. Man
5 sättigte mit Chlorwasserstoffgas, wobei nach 10 min ein weißer Niederschlag ausfiel. Da der Umsatz noch nicht vollständig war, gab man 200 ml Essigsäureethylester hinzu, sättigte erneut mit Chlorwasserstoffgas und rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit
10 Petrolether nachgewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Man erhielt 21,1 g der Titelverbindung als weißes Pulver, das Ammoniumchlorid als Verunreinigung enthielt.
EI-MS: M⁺= 206.

15 5-Aminomethyl-2-guanidino-thiazol-Bishydrochlorid

a) N-Phthaloyl-5-aminomethyl-2-guanidino-thiazol

Eine Lösung von 31 g (130 mmol) N-Phthaloyl-3-amino-2-chlorpropionaldehyd (S. Marchais et al., Tetrahedron Letters 39
20 (1998), 8085-8088) und 15,4 g (130 mmol) Amidinothioharnstoff in 200 ml Butanol wurde unter Stickstoffatmosphäre 75 min auf 110°C erhitzt, danach das Reaktionsgemisch im Vakuum (1 mbar, Badtemperatur bis 50°C) eingeengt und der Rückstand mit
25 Methylenchlorid und konz. Ammoniak versetzt. Dabei fiel ein Teil des Produktes aus Wasser aus. Dieses wurde zusammen mit dem aus der Methylenchloridphase nach dem Trocknen und Einengen gewonnenen Teil säulenchromatographisch gereinigt
(Kieselgel; Fließmittel: Methylenchlorid mit von 0 bis 5 % ansteigendem Methanolgehalt). Anschließend wurden die über-
30 wiegend sauberen Fraktionen aus Aceton kristallisiert, wobei 12,3 g der Titelverbindung erhalten wurden.

b) 5-Aminomethyl-2-guanidino-thiazol-Bishydrochlorid

35 Eine Lösung von 5 g (16,6 mmol) N-Phthaloyl-5-Aminomethyl-2-guanidino-thiazol und 4,15 g (83 mmol) Hydrazinhydrat in 100 ml Methanol wurden unter Stickstoffatmosphäre eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, danach das Reaktionsgemisch im
40 Vakuum (1 mbar, Badtemperatur bis 50°C) eingeengt, der Rückstand mit 70 ml Wasser und 20%iger Salzsäure bis pH 1 versetzt, wobei Phthalylhydrazid ausfiel, welches abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, dreimal mit Methanol kodestilliert, bei 50°C im Vakuum getrocknet und
45 anschließend aus Ethanol umkristallisiert. Dabei wurden 3,7 g der Titelverbindung erhalten.

5-Amino-3-amidino-thiophen-Bishydrochlorid

Die Synthese dieser Verbindung erfolgte ausgehend von 5-Aminomethyl-3-cyanothiophen (WO 96/17860) durch Umsetzung mit (Boc)₂O zu 5-t-Butyloxycarbonyl-aminomethyl-3-cyanothiophen, Umwandlung der Nitrilfunktion in das entsprechende Thioamid durch Addition von Schwefelwasserstoff, Methylierung der Thioamidfunktion mit Methyljodid, Umsetzung mit Ammoniumacetat zum entsprechenden Amidin und anschließende Schutzgruppenabspaltung mit Salzsäure in Isopropanol zum 5-Aminomethyl-3-amidino-thiophen-Bishydrochlorid.

3-Amidino-5-[N-1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexyliden)ethyl]-aminomethylthiophen-hydrochlorid

3-Amidino-5-aminomethylthiophenbishydrochlorid (1,3 g, 5,7 mmol) wurde in DMF (15 ml) vorgelegt und mit N,N-Diisopropylethylamin (0,884 g, 6,84 mmol) versetzt. Nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur wurden 2-Acetyldimedon (1,25 g, 6,84 mmol) und Orthoameisensäuretrimethylester (3,02 g, 28,49 mmol) zugegeben. Nach 2,5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das DMF im Hochvakuum entfernt und der Rückstand mit DCM (5 ml) und Petrolether (20 ml) ausgerührt. Das Lösungsmittel wurde vom leicht gelblichen Produkt abdekantiert und der Feststoff im Vakuum bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 1,84 g (5,2 mmol, 91 %).
1H-NMR (400 MHz, [D₆]DMSO, 25°C, TMS): δ = 0,97 (s, 6H); 2,30 (s, 4H); 2,60 (s, 4H); 4,96 (d, J = 7 Hz, 2H); 7,63 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,07 (sbr, 2H); 9,37 (sbr, 1H).

30 Bausteinsynthesen:

A-B-D-E-OH (in entsprechend geschützter Form):
Die E-Bausteine wurden teilweise in die entsprechenden Benzylester (bzw. Methylester) überführt und mit den entsprechend geschützten A-B-D-U Bausteinen (U = Abgangsgruppe) verknüpft. Bei Verbindungen mit noch freier N-H-Funktion wurde diese anschließend mit einer Boc-Gruppe geschützt, die Benzylestergruppe abhydriert (bzw. die entsprechende Methylestergruppe hydrolysiert) und der Baustein A-B-D-E-OH durch Kristallisation, Salzfällung bzw. Säulenchromatographie gereinigt. Dieser Weg ist exemplarisch für tBuOOC-CH₂-(Boc)(D)Cha-OH in WO 98/06741 beschrieben.

A-B-D-E-G-OH (in entsprechend geschützter Form):

Die Darstellung des A-B-D-E-G-OH Bausteins in entsprechend geschützter Form ist exemplarisch für N-Boc-N-(tert. butyloxy-carbonylmethylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin in

5 WO 98/06741 beschrieben.

H-G-K-CN:

Die Darstellung des H-G-K-CN Bausteins ist exemplarisch für Prolyl-4-cyanobenzylamid in WO 95/35309, für 3,4-Dehydro-

10 prolyl-4-cyanobenzylamid in WO 98/06740 und für 3,4-Dehydro-prolyl-5-(2-cyano)-thienylmethylanid in WO 98/06741 beschrieben.

In den folgenden Beispielen werden Komplementinhibitoren aufgeführt:

15

Beispiel 1

$\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-(D)Phe-Pro-NH-p-amb}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$ (WO 96/17860 Bsp. 13)

Beispiel 2

20 $\text{n-Octyl-SO}_2\text{-(D)Phe-Pro-NH-p-amb}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$ (WO 96/17860 Bsp. 14)

Beispiel 3

$3\text{-Py-SO}_2\text{-(D)Phe-Pro-NH-p-amb}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$ (WO 96/17860 Bsp. 4)

25 Beispiel 4

$\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-(D)Cha-Pyr-NH-p-amb}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$

(Darstellung analog WO 96/17860 Bsp. 1) FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 476$

Beispiel 5

30 $\text{H-(D)Val-Pro-NH-p-amb}\cdot 2\text{HCl}$ (WO 95/35309 Bsp. 151)

Beispiel 6

$\text{Boc-(D)Asp(OBn)-Pro-NH-p-amb}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$ (WO 95/35309 Vorstufe von Bsp. 179) FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 552$

35

Beispiel 7

$2\text{-C}_6\text{H}_{10}\text{-CH}_2\text{-Gly-Pro-NH-p-amb}\cdot 2\text{HCl}$

(Darstellung analog WO 95/35309 Bsp. 166) FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 444$

40 Beispiel 8

$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-Gly-Pro-NH-p-amb}\cdot\text{HI}$

(Darstellung analog WO 95/35309 Bsp. 6) FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 436$

Beispiel 9

45 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-CO-Gly-Pro-NH-p-amb}\cdot\text{HI}$

(Darstellung analog WO 95/35309 Bsp. 6) FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 450$

Beispiel 10

(D) (4-Me) Pic-Pro-NH-p-amb·2CH₃COOH(Darstellung analog WO 95/35309 Bsp. 112) FAB-MS: (M+H⁺) = 372

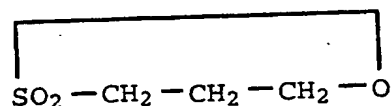
5 Beispiel 11

H-(D)3-Tic-Pro-NH-p-amb·2CH₃COOH (WO 95/35309 Bsp. 112)

Beispiel 12

HO₃S-(CH₂)₃-(D)Phe-Pro-NH-p-amb·HCl

- 10 (Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte durch Alkylierung von H-(D)Phe-Pro-NH-CH₂-pC₆H₄-CN mit



15

Die Nitrilfunktion wurde durch Hydrierung der Hydroxyamidinzwischenstufe in die Amidgruppe überführt.) FAB-MS: (M+H⁺) = 516

Beispiel 13

- 20 CH₃-SO₂-(D)Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico·CH₃COOH
(WO 96/24609 Bsp. 8)

Beispiel 14

- 25 CH₃-SO₂-(D)Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico·CH₃COOH
(WO 96/24609 Bsp. 6)

Beispiel 15

C₆H₅-CH₂-SO₂-(D)Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico·CH₃COOH
(Darstellung analog WO 96/24609 Bsp. 8) FAB-MS: (M+H⁺) = 553

30

Beispiel 16

HOOC-CH₂-SO₂-(D)Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico·CH₃COOH
(WO 96/24609 Bsp. 10)

35 Beispiel 17

CH₃OOC-CH₂-SO₂-(D)Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico·CH₃COOH
(WO 96/24609 Zwischenprodukt bei der Darstellung von Bsp. 10)
FAB-MS: (M+H⁺) = 523

40 Beispiel 18

HOOC-CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico·CH₃COOH
(Darstellung analog WO 96/25426 Bsp. 93; als Nebenprodukt in der Synthese von Bsp. 95 (WO 96/25426) beschrieben)
FAB-MS: (M+H⁺) = 443

45

Beispiel 19

HOOC-CH₂-HCha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico

(Darstellung analog WO 96/25426 Bsp. 93) FAB-MS: (M+H⁺) = 471

5 Beispiel 20

Boc-NH-p-C₆H₄CH₂-SO₂-(D)Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico-CH₃COOH

a) N-(4-Nitrobenzylsulfonyl)-(D)-cyclohexylalanin-methylester

- 10 Zu einer Lösung von 5,53 g (25 mmol) (D)-Cyclohexylalanin-methylester-hydrochlorid in 150 ml Methylenchlorid und 10 ml Acetonitril wurden bei 0°C unter Rühren 2,6 g (25 mmol) Triethylamin, 2,6 g (25 mmol) N-Methylmorpholin und eine
- 15 Lösung von 5,9 g (25 mmol) p-Nitrobenzylsulfonylchlorid (J.E. Macor u.a., THL 1992, 33, 8011) in 50 ml Methylenchlorid getropft. Nach 30minütigem Nachrühren wurde die gelbe Reaktionslösung mit Wasser, 5%iger Zitronensäurelösung, 5%iger NaHCO₃-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen,
- 20 über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es verblieben 10 g eines leicht gelblichen Öls.

b) N-(4-Aminobenzylsulfonyl)-(D)-cylohexylalanin-methylester

- 25 Das vorstehende Öl wurde in 250 ml Methanol gelöst, mit 1,5 g 10%iger Pd/C versetzt und bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wurde das Methanol im Vakuum abdestilliert, wobei gegen Ende Kristallisation einsetzte. Der methanolfeuchte Rückstand wurde durch Lösen
- 30 in Methylenchlorid und erneutes Einengen weitgehend von Methanol befreit und nach Digerieren mit Toluol-n-Hexan (1:4) abgesaugt. Man isolierte 8 g der Titelverbindung (90 % d.Th.), bezogen auf D-Cyclohexylalanin-methylester-hydrochlorid) als schwach gelbliche Kristalle, Fp. 134-136°C,
- 35 DC: CH₂Cl₂/Aceton (9:1).

c) N-(4-t-Butoxycarbonylamino-benzylsulfonyl)-(D)-cyclohexylalanin-methylester

- 40 Eine Lösung von 7,95 g (22,45 mmol) der vorstehenden Verbindung und 5,4 g (24,7 mmol) Boc₂O in 80 ml THF wurde 10 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß gekocht. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende dunkelbraune Rückstand wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt (Eluent:
- 45 CH₂Cl₂/Aceton, 50:2,5). Aus den einheitlichen Fraktionen wurden nach Behandeln mit n-Hexan 8,85 g der Titelverbindung

(86,7 % d.Th.) als weiße Kristalle (Fp. 143-144°C, DC: CH₂Cl₂/Aceton, 47:3) isoliert.

- 5 d) N-(4-t-Butoxycarbonylamino-benzylsulfonyl)-(D)-cyclohexylalanin

10 Zu einer Lösung von 8,85 g (19,5 mmol) des vorstehenden Esters in 70 ml Dioxan tropfte man bei 5°C unter Rühren 40 ml 1 n LiOH und ließ 20 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren. Gemäß DC (CH₂Cl₂/Aceton, 9:1) waren noch Spuren von Ester nachweisbar. Durch Zutropfen von 1 n HCl wurde ein pH-Wert von 8 eingestellt, das Dioxan weitgehend abdestilliert und der Rückstand mit 1 Liter Wasser verdünnt. Durch Zugabe von 15 KHSO₄-Lösung wurde die Wasserphase auf pH 2 eingestellt, mit 500 ml Essigester überschichtet und 2 Stunden gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde zur Entfernung von Ester- 20 spuren in der Wärme mit 1,2-Dichlorethan digeriert. Nach Absaugen und Nachwaschen mit n-Hexan isolierte man 7,1 g der Titelverbindung als weiße Kristalle (Fp. 186-187°C (Zers.), DC: CH₂Cl₂/Aceton/Eisessig, 20:5:1).

- 25 e) BocNH-p-C₆H₄CH₂-SO₂-(D)Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico

30 Zu einer Suspension von 4,4 g (10 mmol) N-(4-t-Butoxycarbonylamino-benzylsulfonyl)-(D)-cyclohexylalanin und 2,7 g (10 mmol) 3,4-Dehydroprolyl-(3-(6-cyano)picolyl)-amid (hergestellt aus Boc-3,4-Dehydroprolyl(3-(6-carboxyamido)picolyl)-amid (WO 96/25426) durch Dehydratisierung mittels Trifluoressigsäureanhydrid und anschließende Abspaltung der Boc-Gruppe) in 70 ml Methylenchlorid tropfte man bei 0°C 5,8 g Diisopropylamin gefolgt von 11 ml (15 mmol) einer 50%igen Lösung von Propanphosphorsäureanhydrid in Essigester und ließ 35 3 Stunden bei 0°C nachrühren. Die organische Phase wurde mit Wasser 5%iger NaHCO₃- und 5%iger Zitronensäurelösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingeengt. Der verbliebene ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: 40 CH₂Cl₂/Aceton/Methanol, 45:5:4). Der nach Abziehen des Eluenten verbliebene Rückstand konnte durch Behandeln mit Ether in 5 g weißes Pulver, Fp. 175-180°C (Zers.), überführt werden.

f) Boc-NH-p-C₆H₄CH₂-SO₂-(D)Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico·CH₃COOH

5 Eine Lösung von 3,12 g (4,8 mmol) Boc-NH-p-C₆H₄-CH₂-SO₂-(D)Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico und 0,94 g (5,8 mmol) L-Acetylcy-stein in 6 ml Methanol wurde unter Einleitung von Ammoniak 4 Stunden auf 50°C erwärmt.

10 Zur Entfernung des Ammoniaks wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand erneut in 50 ml Methanol aufgenommen und mittels eines Ionenaustauschers (Acetat auf polymeren Träger, Fluka 00402) ins Acetat überführt. Nach Abziehen des Methanols wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH/50%ige Essigsäure, 43:7:1,5) gereinigt. Durch Behandeln des reinen Acetats mit Essigester wurden 15 2,25 g der Titelverbindung als schwach gelbliches Pulver erhalten, FAB-MS: 668 (M+H⁺).

Beispiel 21

H₂N-p-C₆H₄CH₂-SO₂-(D)Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico-HCl

20 1,7 g (2,3 mmol) der Verbindung von Bsp. 20 wurden in 10 ml Isopropanol und 4,5 ml 4 n Salzsäure in Dioxan gelöst und 3 Stunden auf 50°C erwärmt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Ether behandelt und das abgeschiedene amorphe Hydrochlorid abgesaugt. Dieses wurde in 200 ml Isopropanol unter Zusatz von etwas Wasser in der Wärme gelöst, die Lösung nach Zusatz von Aktivkohle filtriert und auf ein Volumen von ca. 40 ml eingengt. Das ausgefallene Hydrochlorid der Titelverbindung wurde abgesaugt, 1,65 g schwach gelbliche Kristalle; DC: 30 CH₂Cl₂/MeOH/50%ige Essigsäure, 43:7:2; FAB-MS: (M+H⁺) = 568.

Beispiel 22

Boc-NH-p-C₆H₄-CH₂-SO₂-(D)Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico·CH₃COOH (Die Darstellung erfolgte analog Bsp. 20) FAB-MS (M+H⁺) = 654

35

Beispiel 23

H₂N-p-C₆H₄-CH₂-SO₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-3-(6-am)-pico·HCl

(Die Darstellung erfolgt ausgehend von Bsp. 22 analog Bsp. 21)

FAB-MS: (M+H⁺) = 554

40

Beispiel 24

HOOC-(CH₂)₅-(D)Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico·CH₃COOH

(Darstellung analog WO 95/35309 Bsp. 221) FAB-MS: (M+H⁺) = 501

45

Beispiel 25

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-(\text{CH}_2)_5-(\text{D})\text{Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$

(Darstellung analog WO 95/35309 Bsp. 221) FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 529$

5 Beispiel 26

$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_4-(\text{D})\text{Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$

(Darstellung analog WO 95/35309 Bsp. 221) FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 487$

Beispiel 27

10 $\text{t-BuOOC}-(\text{CH}_2)_3-(\text{D})\text{Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$

(Darstellung analog WO 95/35309 Bsp. 221 Stufe c)

FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 529$

Beispiel 28

15 $(\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2)_2\text{-Gly-Pyr-NH-3-(6-am)-pico}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$

(Darstellung analog WO 96/25426 Bsp. 33 aus $(\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2)_2\text{-Gly-OH}$

und $\text{H-Pyr-NH-CH}_2\text{-3-(6-CN-pico)}$ FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 483$

Beispiel 29

20 $\text{HOOC-CH}_2-(\text{D})\text{Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-am)-thiph}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$

(WO 98/06741 Bsp. 3)

Beispiel 30

$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2-(\text{D})\text{Cha-Pro-NH-CH}_2\text{-5-(2-am)-thioph}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$

25 (Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 1) FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 479$

Beispiel 31

$\text{HOOC-CH}_2-(\text{D})\text{Chg-Aze-NH-CH}_2\text{-5-(2-am)-thioph}$

(Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 3) FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 436$

30

Beispiel 32

$\text{HOOC-CH}_2-(\text{D})\text{Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(2-am)-thioph}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$

(WO 98/06741 Bsp. 1)

35 Beispiel 33

$\text{HOOC-CH}_2-(\text{D})\text{Cha-Thz-4-CO-NH-CH}_2\text{-5-(2-am)-thioph}\cdot 2\text{HCl}$

(Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 1) FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 482$

Beispiel 34

40 $\text{HOOC-CH}_2-(\text{D})\text{Cha-Pro-NH-CH}_2\text{-5-(3-am)-fur}\cdot\text{CH}_3\text{COOH}$

(Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 10) FAB-MS: $(\text{M}+\text{H}^+) = 448$

Beispiel 35

$\text{HOOC-CH}_2-(\text{D})\text{Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-am)-thiaz}\cdot 2\text{HCl}$

45 (WO 98/06741 Bsp. 22)

Beispiel 36

HOOC-CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-am-3-Cl)-thioph·2HCl

(Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 3) FAB-MS: (M+H⁺) = 482

5 Beispiel 37

HOOC-CH₂-(D)Cha-Pyr-NH-CH₂-5-(2-am-3-Cl)-thioph·2HCl

(Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 1) FAB-MS: (M+H⁺) = 496

Beispiel 38

10 HOOC-CH₂-(D)Cha-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph·CH₃COOH

(WO 98/06741 Bsp. 5)

Beispiel 39

HOOC-CH₂-(D)Chg-Aze-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

15 (Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 8) FAB-MS: (M+H⁺) = 436

Beispiel 40

HOOC-CH₂(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph·CH₃COOH

(WO 98/06741 Bsp. 8)

20

Beispiel 41

HOOC-CH₂-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph·CH₃COOH

(Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 8) FAB-MS: (M+H⁺) = 462

25 Beispiel 42

HOOC-CH₂-Cpg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph·CH₃COOH

(Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 8) FAB-MS: (M+H⁺) = 434

Beispiel 43

30 HOOC-CH₂-(D)Chg-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph·2HCl

(Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 8) FAB-MS: (M+H⁺) = 450

Beispiel 44

HOOC-CH₂-(D)Cha-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-fur·CH₃COOH

35 (WO 98/0671 Bsp. 13)

Beispiel 45

HOOC-CH₂-(D)Chg-Thz-2-CO-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

(Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 5) FAB-MS: (M+H⁺) = 468

40

Beispiel 46

HOOC-CH₂-(D)Cha-Thz-2-CO-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph·2HCl

(Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 8) FAB-MS: (M+H⁺) = 482

45

Beispiel 47

HOOC-CH₂-(D)Cha-(L)Ohi-2-CO-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph·HCl
 (Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 8) FAB-MS: (M+H⁺) = 518

5 Beispiel 48

HOOC-CH₂-(D)Chg-(L)Ohi-2-CO-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph·HCl
 (Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 5) FAB-MS: (M+H⁺) = 504

Beispiel 49

10 HOOC-CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(4-Cl-3-am)-thioph·CH₃COOH
 (Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 5) FAB-MS: (M+H⁺) = 482

Beispiel 50

HOOC-CH₂(D)Cha-Pyr-NH-CH₂-5-(4-Cl-3-am)-thioph·CH₃COOH
 15 (Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 8) FAB-MS: (M+H⁺) = 496

Beispiel 51

HOOC-CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(4-Me-3-am)-thioph·CH₃COOH
 (Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 5) FAB-MS: (M+H⁺) = 462
 20

Beispiel 52

HOOC-CH₂-(D,L)Cpg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-Me-3-am)-thioph·CH₃COOH
 (Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 5) FAB-MS: (M+H⁺) = 448

25 Beispiel 53

HOOC-CH₂-(D)Cha-Pyr-NH-CH₂-5-(3-Me-2-am)-thioph·CH₃COOH
 (Darstellung analog WO 98/06741 Bsp. 8) FAB-MS: (M+H⁺) = 462

Beispiel 54

30 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[5-(2-guanidino)-thiazolylmethyl]amid Bishydrochlorid:

a) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[5-(2-guanidino)-thiazolylmethyl]amid

35

7,28 g (15,15 mmol) N-(t-BuO₂C-CH₂)-(N-Boc)-(D)-Cha-Pyr-OH,
 3,7 g (15,15 mmol) 5-Aminomethyl-2-guanidino-thiazol-Bishydrochlorid und 7,8 g (10,3 ml 60,6 mmol) Diisopropylethylamin
 wurden in 90 ml Dichlormethan und 6 ml DMF vorgelegt und portionsweise mit 6,46 g (19,7 mmol) TOTU versetzt, wobei die
 40 Temperatur bei 20°C gehalten wurde. Nach 90 min, die DC Kontrolle zeigte einen vollständigen Umsatz, wurde die Reaktionsmischung im Vakuum schonend eingeeengt, der Rückstand in
 Essigester aufgenommen, nacheinander mit Wasser, verd. Salzsäure (pH 1,5), ges. Kochsalzlösung (dreimal) extrahiert, die
 45 organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt (9,3 g) wurde säulenchromato-

graphisch gereinigt (Kieselgel; Fließmittel: Methylenchlorid mit von 0 bis 5 % ansteigendem Methanolgehalt). Die fast sauberen Fraktionen (3,2 g) wurden durch Kristallisation aus einem Hexan/Ethergemisch weiter aufgereinigt, wobei 2,7 g der
5 Titolverbindung erhalten wurden.

b) N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(2-guanidino)-thiazolylmethyl]amid Bishydrochlorid

10

2,7 g (4,03 mmol) N-(tert.-Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(2-guanidino)-thiazolylmethyl]amid wurden in 190 ml Dichlormethan und 50 ml 5 M Salzsäurelösung in Ether 17 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde
15 im Vakuum eingeeengt, mehrfach mit Dichlormethan kodestilliert und am Schluß aus Ether/Dichlormethan 1:1 ausgerührt, wobei 2,2 g der Titolverbindung erhalten wurden.
FAB-MS (M+H⁺): 478.

20

Beispiel 55

HOOC-p-C₆H₄CH₂-(D)Cha-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

Ausgehend von D-Cyclohexylalanin-methylester-hydrochlorid wurde
25 die Verbindung analog Beispiel 56 hergestellt.

Weißes, amorphes Pulver, FAB-MS (M-H⁺) = 538.

Die Zwischenstufe N-(t-Butoxycarbonyl)-N-(4-t-butoxycarbonylbenzyl)-D-cyclohexylamin konnte in kristalliner Form, Fp. 119°C, erhalten werden.

30

Beispiel 56

HOOC-p-C₆H₄-CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

a) N-(4-t-Butoxycarbonylbenzyl)-D-cyclohexylglycin-methylester

35

Eine Lösung von 10 g (48,2 mmol) D-Cyclohexylglycin-methylester-hydrochlorid, 13,1 g (38,3 mmol) 4-Brommethyl-benzoesäure-t-butylester (A. Rosowsky u.a. J. Med. Chem. 1989, 32, 709) und 15,6 g (121 mmol) Diisopropylethylamin in 50 ml
40 Dimethylformamid wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 300 ml Wasser wurde mit Methyl-t-butylether (MTBE) extrahiert, die organische Phase mit 5%iger Zitronensäurelösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde säulen-
45 chromatographisch gereinigt (Eluent: CH₂Cl₂/MTBE, 50:1) und

ergab 11,5 g (66 % d.Th.) der Titelverbindung als farbloses Öl.

- 5 b) N-(t-Butoxycarbonyl)-N-(4-t-butoxycarbonylbenzyl)-D-cyclohexylglycin-methylester

10 Eine Lösung von 11,5 g (31,8 mmol) der vorstehenden Verbindung, 10,4 g (47,7 mmol) Di-t-butyldicarbonat und 1,5 ml Diisopropylethylamin wurden unter Stickstoff 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Acetonitril wurde abdestilliert, der Rückstand in MTBE aufgenommen, mit 5%iger Zitronensäurelösung und Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand ergab nach säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: CH_2Cl_2 /Aceton, 99:2) 14 g (95 % d.Th.) der

15 Titelverbindung als farbloses Öl.

- c) N-(t-Butoxycarbonyl)-N-(4-t-butoxycarbonylbenzyl)-D-cyclohexylglycin

20 Zu einer Lösung von 14 g (30,3 mmol) der vorstehenden Verbindung in 100 ml Dioxan tropfte man bei 10°C 60 ml 1 n Natronlauge und ließ 20 h bei 40°C nachrühren. Durch Zugabe von Zitronensäure wurde der pH-Wert der Reaktionslösung auf ca. 8 eingestellt, das Dioxan abdestilliert, die wäßrige Phase mit

25 MTBE extrahiert, durch weitere Zugabe von Zitronensäure sauergestellt und mehrmals mit MTBE extrahiert. Die vereinigten MTBE-Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Behandeln mit wassergesättigtem n-Hexan kristallisiert. Ausbeute: 7,2 g der Titel-

30 verbindung (53 % d.Th.), Fp. 154°C, R_f 0,39 (CH_2Cl_2 /Methanol, 95:5).

- d) N-(t-Butoxycarbonyl)-N-(4-t-butoxycarbonylbenzyl)-D-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolin

35 Zu einer Suspension von 4,1 g (9 mmol) der vorstehenden Verbindung und 1,5 g (9 mmol) 3,4-Dehydroprolin-methylesterhydrochlorid in 40 ml CH_2Cl_2 tropfte man bei 0°C 5,3 g (40,5 mmol) Diisopropylethylamin gefolgt von 10 ml einer

40 50%igen Lösung von Propanphosphonsäureanhydrid in Essigester und ließ 2 h bei 0°C und 12 h bei Raumtemperatur nachrühren. Die Aufarbeitung erfolgte analog Bsp. 20 Stufe e). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: CH_2Cl_2 /Ether, 50:3) wurden 2,1 g (41,2 % d.Th.) eines schwach gelblichen,

45 amorphen Pulvers isoliert. Die Verseifung zur Säure wurde analog Stufe c) durchgeführt, wobei eine Reaktionszeit von 3 h und eine Reaktionstemperatur von 10°C ausreichte. Es wur-

den 1,8 g der Titelverbindung als weißes amorphes Pulver isoliert, DC: Ether/Eisessig, 50:1.

- 5 e) N-Boc-N-(t-BuOOC-p-C₆H₄CH₂)-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-acetat

10 Eine Suspension von 1,8 g (3,3 mmol) der vorstehenden Säure und 0,75 g (3,3 mmol) 5-Aminomethyl-3-amidino-thiophen-dihydrochlorid in 12 ml DMF wurde unter Stickstoff bei 0°C mit 0,68 g (6,6 mmol) N-Methylmorpholin versetzt. Nach
15 portionsweiser Zugabe von 1,9 g (5,8 mmol) O-[Cyano(ethoxycarbonyl)methylenamino]-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumtetrafluoroborat (TOTU) trat eine klare Lösung auf, die 3 h nachgerührt wurde. Die gelbe Reaktionslösung wurde im Vakuum bei
20 35 bis 40°C eingengt, der Rückstand dreimal mit Diisopropylether digeriert und nach Auflösen in Methanol mittels eines Ionenaustauschers (Acetat auf polymeren Träger, Fluka 00402) ins Acetat überführt. Nach Einengen des Eluenten wurde das Rohacetat säulenchromatographisch (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH/50%ige
Essigsäure, 40:10:0,5) gereinigt. Es wurden 1,8 g der Titelverbindung als weißes amorphes Pulver isoliert, FAB-MS (M-H⁺) = 580.

- 25 f) HOOC-p-C₆H₄CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

1,8 g der vorstehenden Amidinverbindung wurden in 12 ml Eisessig gelöst, mit 12 ml 4 n HCl in Dioxan und 0,5 ml Wasser versetzt und 2,5 h bei Raumtemperatur stehen gelassen.

30 Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Acetonitril behandelt, wobei sich das Dihydrochlorid abschied. Dieses wurde zur Überführung in ein Monohydrochlorid in Wasser gelöst und mit einem schwach basischen Ionenaustauscher (3-X4 Resin, BioRad) auf pH 4,5 eingestellt.
35 Die wäßrige Lösung wurde nach Behandeln mit Aktivkohle lyophilisiert. Man erhielt 1,0 g der Titelverbindung als Lyophilisat, das durch Behandeln mit Isopropanol in einen kristallinen Zustand überführt wurde, Fp. 230-233°C (Zers.), FAB-MS (M+H⁺) = 524.

40

Beispiel 57

MeOOC-p-C₆H₄CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph·HCl

45 In eine Lösung von 1,1 g (2 mmol) der in Bsp. 56 beschriebenen Verbindung in 70 ml Methanol wurden 0,75 g (20 mmol) Salzsäure eingeleitet und anschließend 8 h unter Rückfluß gekocht.

Die erkaltete Lösung wurde mit einem schwach basischen Ionenaustauscher (3-X4 Resin, BioRad) auf pH 6 eingestellt, das Methanol abdestilliert und der zähe, ölige Rückstand durch Behandeln mit Acetonitril in ein absaugbares, leicht gelbliches Monohydrochlorid umgewandelt. Durch Lösen in Methanol, Behandeln mit Aktivkohle, Abdestillieren des Methanols zum Schluß unter Zusatz von Acetonitril wurden 1,9 g der Titelverbindung als weiße Kristalle isoliert, Fp. 215-220°C (Zers.), FAB-MS (M+H⁺) = 538; DC: CH₂Cl₂/MeOH/50%ige Essigsäure, 20:5:1.

10

Beispiel 58

H₂N-CO-p-C₆H₄CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph·HCl

0,6 g der vorstehenden Verbindung (Bsp. 57) wurden in 40 ml Methanol gelöst und 4 Tage unter Einleiten von Ammoniak auf ca. 45°C erwärmt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde säulenchromatographisch (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH/50%ige Essigsäure, 35:15:2,5) gereinigt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit 1 n Salzsäure auf pH 2 eingestellt, zur Trockene eingengt, der Rückstand erneut in Wasser aufgenommen, mit einem schwach basischen Ionenaustauscher auf pH 6 eingestellt und nach Behandeln mit Aktivkohle lyophilisiert. Man erhielt 0,28 g der Titelverbindung als weißes, amorphes Pulver, FAB-MS (M-H⁺) = 523.

25 Beispiel 59

HOOC-m-C₆H₄CH₂-D(Chg)-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

Analog Bsp. 56 wurde ausgehend von 3-Brommethyl-benzoesäure-t-butylester (N. Shirai u.a., J. Org. Chem. 1990, 55, 2767) die Titelverbindung erhalten. Weißes, amorphes Pulver, FAB-MS (M+H⁺) = 524.

Beispiel 60

HOOC-p-C₆H₄CH₂-(D)Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico·HCl

35

Die Herstellung erfolgte durch Umsetzung von N-(t-Butoxycarbonyl)-N-(4-t-butoxycarbonylbenzyl)-D-cyclohexylalanin (Bsp. 55) mit 3,4-Dehydroprolyl-(3-(6-cyano)picolyl)-amid (Bsp. 20, Stufe e), nachfolgender Amidinbildung (Bsp. 20 Stufe f) und Abspaltung der Schutzgruppen (Bsp. 56, Stufe f). Farbloses, amorphes Pulver, FAB-MS (M+H⁺) = 533.

45

Beispiel 61

HOOC-p-C₆H₄CH₂-(D) Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico·HCl

Die Herstellung erfolgte analog Bsp. 60. Das Startmaterial N-(t-Butoxycarbonyl)-N-(t-butoxycarbonylbenzyl)-D-cyclohexylglycin ist in Bsp. 56 Stufe a) bis c) beschrieben. Farbloses, amorphes Pulver, FAB-MS (M+H⁺) = 519.

Beispiel 62

10

N-(4-Hydroxycarbonyl-phenylsulfonyl)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-amidino)-thienylmethyl]amid:

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte durch Kupplung (PPA, Dichlormethan) von H-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph mit BOC(D)Chg-OH zu BOC(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph, Schutzgruppenabspaltung (HCl in Isopropanol) und anschließender Umsetzung (Dichlormethan, DIPEA) mit 4-HOOC-C₆H₄-SO₂Cl zu 4-HOOC-C₆H₄-SO₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph. Nach Umsetzung der Nitril- zur Amidinfunktion und Reinigung über MPL-Chromatographie wurde die Titelverbindung als weißes amorphes Pulver erhalten. FAB-MS (M+H⁺): 574.

Beispiel 63

25

N-(3-Hydroxycarbonyl-phenylsulfonyl)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-amidino)-thienylmethyl]amid:

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte durch Kupplung (PPA, Dichlormethan) von H-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph mit BOC(D)Chg-OH zu BOC(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph, Schutzgruppenabspaltung (HCl in Isopropanol) und anschließender Umsetzung (Dichlormethan, DIPEA) mit 3-HOOC-C₆H₄-SO₂Cl zu 3-HOOC-C₆H₄-SO₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph. Nach Umsetzung der Nitril- zur Amidinfunktion und Reinigung über MPL-Chromatographie wurde die Titelverbindung als weißes amorphes Pulver erhalten. FAB-MS (M+H⁺): 574

Beispiel 64

40

t-BuOOC-p-C₆H₄CH₂-(D) Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thiop-acetat

a) N-(4-t-Butocycarbonylbenzyl)-D-cyclohexylglycin

Zu einer Lösung von 29 g (80 mmol) N-(4-t-Butoxycarbonylbenzyl)-D-cyclohexylglycin-methylester (Beispiel 56, Stufe a) tropfte man bei 10°C 96,3 ml (96,3 mmol) 1 n Natronlauge und

ließ 48 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren. Nach Zugabe von weiteren 0,3 Äquivalenten 1 n NaOH wurden weitere 10 Stunden bei 50° nachgerührt. Durch Zugabe von 5 %iger Zitronensäurelösung wurde der pH-Wert der Lösung auf ca. 8 eingestellt, das Dioxan abdestilliert, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert und durch weitere von Zitronensäure sauer gestellt. Die ausgefallene Säure wurde in Essigester aufgenommen, die Wasserphase mehrmals mit Essigester nachextrahiert, die vereinigten Essigesterextrakte mit $MgSO_4$ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert wobei gegen Ende die Säure auskristallisierte. Ausbeute: 17,5 g weiße Kristalle (63 % d.Th.), $F_p > 225^\circ C$ (Z.).

- b) N-(t-Butoxycarbonyl)-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamino)-thienylmethyl]amid

Eine Suspension von 15,6 g (224,5 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 300 ml Ethanol wurde mit 8 g konz. Ammoniak versetzt, 30 Minuten nachgerührt, das ausgefallene NH_4Cl abgesaugt, anschließend 30 g (90 mmol) N-(t-Butoxycarbonyl)-3,4-dehydropropyl-[2-(4-cyano)-thienylmethyl]amid (WO 98/06741, Beispiel 1 und 5) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach war kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar (DC, Fließmittel: $CH_2Cl_2/MeOH, 9/1$ bzw. $CH_2Cl_2/MeOH/konz. Ammoniak, 4,5/5/0,3$).

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 300 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser und wässriger $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Einengen verblieben 31,5 g (95,5 % d.Th.) amorpher Rückstand, RF 0,32 ($CH_2Cl_2/MeOH, 9/1$, FAB-MS: 366 (M^+)).

- c) N-(t-Butoxycarbonyl)-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamino)-thienylmethyl]amid

31,5 g (86 mmol) der vorstehenden Hydroxyamidin-Verbindung wurden unter Stickstoff in 300 ml Eisessig gelöst, bei 40 bis 50°C portionsweise mit 17 g Zinkstaub ($<10\mu$) versetzt und 6 Stunden bei 40°C nachgerührt. Danach war kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar (DC, Fließmittel: $CH_2Cl_2/Methanol, 9/1$).

Nach Absaugen der Feststoffe und Nachwaschen mit Eisessig wurde die Essigsäure-gegen Ende unter Zusatz von Toluol weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wurde in 350 ml Wasser aufgenommen, mit 1n Natronlauge auf pH 7 eingestellt und einmal mit 180 ml MTBE extrahiert. Die Wasserphase wurde nach Zugabe von 200 ml CH_2Cl_2 auf pH 12 eingestellt, nach Abtrennen der CH_2Cl_2 -Phase nochmals nachextrahiert und die vereinigten

CH₂Cl₂-Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren verblieben 28,4 g (94 % d.Th.) amorpher Rückstand, RF 0,35 (CH₂Cl₂/MeOH/50 %ige Essigsäure, 12/3/1, FAB-MS: 350 (M⁺).

- 5 c) 3,4-Dehydropropyl-[2-(4-amidino)-thienylmethyl]amid-dihydrochlorid

28,4 g (81 mmol) des vorstehenden Amidins wurden in 450 ml Isopropanol suspendiert und unter Rühren mit 1215 ml 4n HCL in Dioxan versetzt, wobei kurzfristig eine klare Lösung auftrat aus der das Dihydrochlorid langsam ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, das Kristallisat abgesaugt und mit kaltem Isopropanol zuletzt MTBE gut nachgewaschen. Nach Trocknen verblieben 19,5 g (74,4 % d.Th.) hygroskopischer Dihydrochlorid, RF 0,53 (CH₂Cl₂/MeOH/H₂O CF₃COOH, 24/9/1/0,5, FAB-MS: 250 (M⁺), Fp 220-223°C (Z).

- d) t-BuOOC-p-C₆H₄CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-acetat
N-(4-t-Butoxycarbonylbenzyl)-D-cyclohexylglycin (Stufe a) und 3,4-Dehydropropyl-[2-(4-amidino)-thienylmethyl]amid-dihydrochlorid wurden analog Beispiel 56 Stufe e zum Endprodukt gekuppelt. Weißer amorpher Pulver, FAB-MS: 579 (M⁺).

- 25 Beispiel 65

HOOC-p-C₆H₄CH₂-(D)Val-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-HCL

- 30 a) N-(4-t-Butoxycarbonylbenzyl)-D-valinmethylester

Hergestellt durch Umsetzung von D-Valinmethylesterhydrochlorid und 4-Brommethyl-benzolsäure-t-butylester analog Beispiel 56 Stufe a. Die Verbindung wurde nach chromatographischer Reinigung in 74 %iger Ausbeute erhalten, FAB-MS: 321 (M⁺).

- b) N-(4-t-Butoxycarbonylbenzyl)-D-valin

40 Die Verseifung erfolgte analog Beispiel 64 Stufe a. Weiße Kristalle, Fp 224-226°C (Z), FAB-MS: 307 (M⁺).

- c) t-BuOOC-p-C₆H₄CH₂-(D)Val-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-acetat

45 N-(4-t-Butoxycarbonylbenzyl)-D-valin und 3,4-Dehydropropyl-[2-(4-amidino)-thienylmethyl]amid-dihydrochlorid (Beispiel 64 Stufe c) wurden analog Beispiel 56 Stufe e gekup-

pelt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/50\%$ ige CH_3COOH , 20/5/1) wurden 3,1 g weißes amorphes Pulver isoliert, FAB-MS: 539 (M^+).

5 d) $\text{HOOC-p-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-(D)Val-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(3-am)-thioph-HCL}$

Die Verseifung des t-Butylesters erfolgt analog Beispiel 56 Stufe f. Nach Gefriertrocknung wurden 1,6 g Lyophilisat isoliert, FAB-MS: 483 (M^+).

10

Analog Beispiel 56 und 64 wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

Beispiel 66

15

$\text{HOOC-m-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-(D)Val-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(3-am)-thioph-HCL}$
Weißes amorphes Pulver, FAB-MS: 483 (M^+).

Beispiel 67

20

$\text{HOOC-p-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-(D)tBu-Ala-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(3-am)-thioph-Acetat}$
Weißes amorphes Pulver, FAB-MS: 511 (M^+).

Beispiel 68

25

$\text{HOOC-p-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-(D)tBu-Gly-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(3-am)-thioph-HCL}$
Weißes amorphes Pulver, FAB-MS: 497 (M^+).

Beispiel 69

30

$\text{HOOC-p-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(3-am)-thioph-HCL}$
Weißes amorphes Pulver, FAB-MS: 441 (M^+).

Beispiel 70

35

$\text{HOOC-m-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-Gly-Pyr-NH-CH}_2\text{-5-(3-am)-thioph-HCL}$
Weißes amorphes Pulver, FAB-MS: 441 (M^+).

Beispiel 71

40

$\text{H}_2\text{N-p-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{-(D)CHa-Pyr-NH-CH}_2\text{-(3-am)-thioph-HCL}$

N-(4-t-Butoxycarbonylamino-benzylsulfonyl)-D-cyclohexylcelanin
(Herstellung Beispiel 20, Stufe d) und 3,4-Dehydropro-

45 $\text{lyl-[2-(4-amidino)-thienylmethyl]amid-dihydrochlorid}$ (Beispiel 64, Stufe c) wurden analog. Beispiel 56 Stufe c gekuppelt

und anschließend die t-Butoxycarbonyl-schutzgruppe analog Beispiel 21 abgespalten. Weißes, amorphes Pulver, FAB-MS: 572 (M⁺).

Beispiel 72

5

H₂N-p-C₆H₄CH₂-SO₂-(D)CHg-Pyr-NH-CH₂-(3-am)-thioph-HCL

Herstellung analog Beispiel 20 und 21. Die Vorstufen N-(4-Nitrobenzylsulfonyl)-bzw. N-(4-Aminobenzylsulfonyl)-(D)-cyclohexylglycin-methylester konnten als schwach gelbliche Kristalle,

10 Fp 137°C bzw. 181°C, erhalten werden.

Weißes, amorphes Pulver, FAB-MS: 558 (M⁺).

Beispiel 73

15 H₂N-p-C₆H₄CH₂-(D)Val-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-2HCL

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 20 und 21.

Vorstufen:

N-(4-Nitrobenzylsulfonyl)-(D)-valin-methylester, schwach gelbliche Kristalle, Fp 98-100°C, FAB-MS: 330 (M⁺);

20 N-(4-Aminobenzylsulfonyl)-(D)-valin-methylester schwach gelbliche Kristalle, Fp 96-98°C, FAB-MS: 300 (M⁺);

N-(4-t-Butoxycarbonylamino-benzylsulfonyl)-D-valinmethylester.

Weißer Kristalle, Fp 150-152°C, (i-Propanol);

N-(4-t-Butoxycarbonylamino-benzylsulfonyl)-D-valin, farblose Kri-

25 stalle, Fp 177-180°C (Z.), FAB-MS: 386 (M⁺).

Das Endprodukt wurde als Lyophilisat isoliert, FAB-MS: 558 (M⁺).

Beispiel 74

30 H₂N-SO₂-p-C₆H₄CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-HCL

a) N-(4-Sulfonamidobenzyl)-D-cyclohexylglycin-methylester.

35 Zu einer Lösung von 5,2 g (25 mmol) D-Cyclohexylglycinmethylester-hydrochlorid und 5,5 g (22 mmol) 4-Brommethylbenzolsulfonsäure-amid (F. Amer. Chem. Soc. 79, 1957, 4232) in 30 ml DMF tropfte man bei Raumtemperatur 7,3 g Diisopropylethylamin, wobei die Temperatur auf 26°C anstieg. Die farblose Lösung blieb über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Da-

40 nach war kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar (DC, CH₂Cl₂/ether, 5/2).

Nach Verdünnen mit 100 ml Eiswasser wurde der ausgefallene weiße Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und in Essigester gelöst. Die Essigesterphase wurde mehrmals mit

45 Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde aus 50 ml i-

Propanol umkristallisiert. Man erhielt 4,8 g (64 % d.Th.) weiße Kristalle, Fp 113-114°C, FAB-MS: 340 (M⁺).

b) N-(4-Sulfonamidobenzyl)-D-cyclohexylglycin

5 4,0 g (11,8 mmol) des vorstehenden Esters wurden in 50 ml Wasser suspendiert, durch Zugabe von 35 ml 1n NaOH in Lösung gebracht und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Durch Zutropfen von 10 %iger Salzsäure wurde ein pH-Wert von 10 5 eingestellt, wobei sich ein feiner Niederschlag abschied. Durch kurzfristiges Erwärmen auf 80°, langsames Abkühlen auf Raumtemperatur und 30 minütigem Rühren unter Eisbadkühlung wurde eine gut absaugbare Struktur erhalten. Der Niederschlag wurde nach absaugen mit kaltem Wasser chloridfrei gewaschen, 15 anschließend mit 50 ml Aceton digeriert, nach erneutem absaugen mehrmals mit einem Aceton-Ether-Gemisch nachgewaschen und getrocknet. Es verblieben 3,6 g (93,5 % d.Th.) weißes pulveriges Material, das äußerst schwerlöslich ist.

20 c) H₂N-SO₂-p-C₆H₄CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-HCL

Die Kupplung zum Endprodukt wurde analog Beispiel 56 Stufe e durchgeführt. Es wurde 1 g Lyophilisat erhalten, FAB MS: 558 (M⁺).

25

Beispiel 75

HO₃S-p-C₆H₄CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

30 Analog Beispiel 74 wurde 4-Brommethyl-benzol-sulfonsäure (F. Med.Chem.33, 1990, 2437) mit D-Cyclohexylglycin-methylester-hydrochlorid umgesetzt, das Reaktionsprodukt verseift und anschließend mit 3,4-Dehydropropyl-[2-(4-amidino)-thienylmethyl]amid-dihydrochlorid gekuppelt.

35 Weißes, amorphes Pulver, FAB-MS: 559 (M⁺).

Beispiel 76

HO-p-C₆H₄CH₂-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-2HCL

40

a) N-(4-t-Butoxybenzyl)-D-cyclohexylglycin-methylester

45 5,2 g (25 mmol) D-Cyclohexylglycin-methylester-hydrochlorid wurden in 200 ml Toluol unter leichtem Erwärmen gelöst, mit 2,6 g (25,7 mmol) Triethylamin versetzt und 1 Stunde nachgerührt. Nach Absaugen des Triethylaminhydrochlorids. Auswaschen mit Toluol wurde das Filtrat auf 70 ml eingeeengt, mit

- 4,5 g (25 mmol) p-t-Butoxybenzaldehyd und 0,1 ml Eisessig versetzt und 2,5 Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Das Toluol wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Methanol gelöst, mit 1,5 g (25 mmol) Eisessig versetzt und bei 5°C portionsweise 0,9 g Natriumcyanoborhydrid eingetragen (DC-Kontrolle: CH₂Cl₂/E₂O, 25/1). Das Methanol wurde abdestilliert, der Rückstand mit überschüssiger 5 %iger NaHCO₃-Lösung versetzt und mit Ether extrahiert. Nach Waschen der Etherphase mit Kochsalzlösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Ethers wurde der ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: CH₂Cl₂/E₂O, 25/1). Ausbeute: 4,3 g (51 % d.Th.) farbloses Öl; FAB-MS: 333 (M⁺).

- Analog: Beispiel 74 wurde der vorstehende Ester verseift, mit 3,4-Dehydropropyl-[2-(4-amidino)-thienylmethyl]amiddihydrochlorid gekuppelt und die t-Butylgruppe durch Salzsäure abgespalten. Amorphes, weißes Pulver, FAB-MS: 495 (M⁺).

Beispiel 77

20

HO-p-C₆H₄CH₂-(D)Val-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-2HCL

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 76.

Weißes, amorphes Pulver, FAB-MS: 455 (M⁺).

25

Beispiel 78

HOCH₂-p-C₆H₄CH₂-(D)Val-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-HCL

- 30 Die Darstellung erfolgte ausgehend von 4-(Hydroxymethyl)-benzylchlorid (J. Org.Chem. 61, 1996, 449) analog Beispiel 76. Weißes, amorphes Pulver, FAB-MS: 469 (M⁺).

Beispiel 79

35

O₂N-p-C₆H₄CH₂-(D)Val-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-HCL

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 76.

Schwach gelbliches, amorphes Pulver, FAB-MS: 484 (M⁺).

40

Beispiel 80

HOOC-p-C₆H₄CH₂-(D)Val-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-HCL

- 45 4-(t-Butoxycarbonyl)benzylsulfonylchlorid

- Eine Suspension von 15 g (55 mol) 4-Brommethyl-benzoesäure-t-butylester und 6,95 g (55 mol) Natriumsulfit in 28,5 ml Wasser und 13,5 ml DMF wurde nach Zusatz von 0,4 g Adogen® unter Rühren 4 Stdn. auf 80-90° erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurden 100 ml
- 5 Wasser zugesetzt, zweimal mit je 100 ml MTBE extrahiert, die Wasserphase mit 250 ml MeOH versetzt, ausgefallene Salze abgesaugt und das Filtrat - gegen Ende unter Oelpumpenvakuum - eingengt. Der Rückstand wurde mit 200 ml MeOH digeriert, unlösliche Festbestandteile abgesaugt und das Methanol - gegen Ende nach
- 10 mehrmaligem Zusatz von Ethanol/Toluol - abdestilliert. Der Rückstand (16,1 g) wurde in 200 ml CH₂Cl₂ suspendiert, 0,8 g Tetraethyl-benzylammonium-chlorid zugesetzt, bei 0°C 15 g Oxalsäuredichlorid zugetropft und 30 Minuten am Rückfluß gekocht. Ungelöste Anteile wurden abgesaugt, die CH₂Cl₂-Phase mit 5%iger NaHCO₃-
- 15 Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert. Durch Behandeln mit n-Hexan wurden 6,6 g fast weiße Kristalle isoliert, Fp 82-83°C (Z.).

- Analog Beispiel 76 wurde mit D-Valinmethylesterhydrochlorid umgesetzt, zur Säure verseift, mit 3,4-Dehydropro-
- 20 tyl-[2-(4-amidino)-thienylmethyl]amid-dihydrochlorid gekuppelt und die t-Butylestergruppe gespalten.

Weißes, amorphes Pulver, FAB-MS: 547 (M⁺).

25

Beispiel 81

HOOC-p-C₆H₄CH₂-SO₂-(D)CHg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-HCl

- 30 Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 80 bzw. 76.
Weißes, amorphes Pulver, FAB-MS: 587 (M⁺).

Beispiel 82

- 35 trans-HOOC-4-Cyclohexylmethyl-Gly-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-2HCl

a) trans-4-[N-(o-Nitrophenylsulfonyl)]aminomethyl-cyclohexancarbonsäure

- 40 Zu einer Lösung von 14,13 g (0,09 Mol) trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexancarbonsäure in einem Zweiphasen-System aus 90 ml 1nNaOH und 90 ml Dioxan tropfte man bei 4°C (Eisbad) simultan eine Lösung von 29,9 g (0,135 Mol) o-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid in 150 ml Dioxan und 150 ml 1nNaOH. Nach Ab-
- 45 klingen der leicht exothermen Reaktion wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit wenig Eiswasser nachgewaschen und das Filtrat

im Vakuum eingeengt, wobei es zu einer weiteren Salzabscheidung kam. Die vereinigten Salzmengen wurden mit Ether digeriert, in Wasser suspendiert, mit 1mKHSO₄-Lösung angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 27,4 g (89 % d. Th.), Fp 179°C.

b) trans-4-[N-(o-Nitrophenylsulfonyl)]aminomethyl-cyclohexancarbonsäure-t-butylester.

Zu einer Lösung von 20,4 g (60 mmol) der vorstehenden Verbindung und 0,1 ml DMF in 350 ml CH₂Cl₂ tropfte man bei 0° 11,3 g (90 mmol) Oxalsäuredichlorid und erwärmte anschließend bis zur Beendigung der Gasentwicklung. Nach Abdestillieren des Methylenchlorids - gegen Ende unter Zusatz von Toluol - wurde der Rückstand in 20 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung zu einer Lösung von 6,1 g (83 mmol) t-Butanol und 9,4 g (119 mmol) Pyridin in 60 ml CH₂Cl₂ getropft. Das Reaktionsgemisch blieb 24 Std. bei Raumtemperatur stehen, wurde anschliessend mit 1n KHSO₄-Lösung, Wasser und NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Cyclohexan/Essigester (95/5) umkristallisiert und ergab 9,3 g leicht gelbliche Kristalle, Fp 114°C.

c) trans-4-[N-(o-Nitrophenylsulfonyl)-N-(methoxycarbonylmethyl)]aminomethyl-cyclohexancarbonsäure-t-butylester

Eine Lösung von 2,68 g (6,7 mmol) der vorstehenden Verbindung und 1,23 g (7,6 mmol) Bromessigsäuremethylester in 50 ml DMF wurde unter Zusatz von 1,85 g (13,4 mmol) K₂CO₃-Pulver über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (DC: Essigester/n-Hexan, 1/1). Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 ml Wasser versetzt, mehrmals mit Essigester extrahiert, die vereinigten Essigesterextrakte mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: Essigester/n-Hexan, 1/1) und Kristallisation aus Ether/n-Hexan wurden 2,6 g (82,3 % d. Th) gelbliche Kristalle, Fp 123-124°C erhalten.

d) trans-4-[N-(o-Nitrophenylsulfonyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)]aminomethyl-cyclohexancarbonsäure-t-butylester

Analog Beispiel 20 Stufe d wurde die Methylestergruppe der vorstehenden Verbindung verseift. Zäher gelbes Oel, FAB-MS: 456 (M^+), DC: Essigester7n-Hexan/Eisessig, 34/15/1,5.

- 5 e) trans-t-BuOOC-4-cyclohexylmethyl-(o-NO₂-C₆H₄SO₂)Gly-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph

10 Analog Beispiel 20 Stufe e wurde die vorstehende Säure mit 3,4-Dehydropropyl-[2-(4-cyano)thienylmethyl]amidhydrochlorid gekuppelt. Amorpher, gelblicher Rückstand, FAB-MS: 671 (M^+), DC: CH₂Cl₂/Aceton/Methanol, 45/5/1.

- f) trans-t-BuOOC-4-cyclohexylmethyl-Gly-Pyr-NH-CH₂-5-(3-N)-thioph

15 Eine Lösung von 3,5 g (5,5 mmol) der vorstehenden Verbindung und 0,7 g (6,35 mmol) Thiophenol in 10 ml DMF wurden unter Zusatz von 2,5 g (18,1 mmol) K₂CO₃-Pulver über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde mit 100 ml Eiswasser versetzt, 4 x mit je 35 ml Essigester extrahiert, die Essigesterextrakte mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene zähe gelbe Oel säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: CH₂Cl₂/Methanol, 50/4). 2,3 g
20 gelblich amorpher Rückstand, FAB-MS: 486 (M^+).

- 25 g) trans-HOOC-4-Cyclohexylmethyl-Gly-Pyr-NH-5-(3-am)-thioph-2 HCl

30 Die Amidinbildung erfolgte analog Beispiel 64 Stufe b und c. Die Verseifung des t-Butylesters wurde mit 4n Salzsäure in Dioxan durchgeführt. 1,1 g Lyophilisat, FAB-MS: 447 (M^+), DC: CH₂Cl₂/MeOH/50 % iger Eisessig, 35/15/6.

- 35 Beispiel 83
trans-HOOC-4-Cyclohexylmethyl-(D)Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph-2HCL

40 Zu einer Lösung von 1,72 g (10 mmol) S-Hexahydromandelsäuremethylester tropfte man bei -8°C unter Rühren 1,9 ml (11 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid und anschliessend 1,2 g (11 mmol) 2,6-Lutidin. Nach 20 minütigem Nachrühren bei 0°C (DC: Et₂O/n-Hexan, 3/2) wurde eine Lösung von 5,3 g (24,9 mmol) trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexancarbonsäure-t-butylester und 2,6 g (20 mmol) Diisopropylethylamin in 20 ml CH₂Cl₂
45 zugetropft, weiter 2 Std. bei 0° und über Nacht bei RT nachgerührt (DC: CH₂Cl₂/Ether, 25/3).

Die Reaktionslösung wurde mit Wasser, 2x mit je 10 ml 1n Salzsäure, 5%iger NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: CH₂Cl₂/Ether, 10/1). Es wurden
5 2,7 g eines leicht gelblichen Oels isoliert, das analog Beispiel 56 Stufe c zur Säure verseift und anschliessend analog Stufe e mit 3.4-Dehydroprolyl[2-[4-amidino)thienylmethyl]-amid-dihydrochlorid gekuppelt wurde. Nach Hydrolyse der t-Butylestergruppe mit 4n Salzsäure in Dioxan wurde der Rückstand
10 gefriergetrocknet, leicht gelbliches amorphes Pulver, FAB-MS: 529 (M⁺), DC: CH₂Cl₂/MeOH/50%ige Essigsäure, 35/15/3.

Beispiel 84

4-Benzoylbenzoyl-Ala-Pro-5-(3-am)-thioph

- 15 a) 3 g (1,62 mmol) p-Nitrophenylcarbonat-Wang-Harz (Novabiochem, Substitution 0,54 mmol/g) wurden in 20 mL DMF suspendiert und mit 1,15 g (3,24 mmol) 4-Amidino-2-[N-1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexyliden)ethyl]-aminomethylthiophen-hydrochlorid
20 und 4,48 ml (32,4 mmol) Triethylamin 4 Tage bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wurde abgesaugt und mit DMF, CH₂Cl₂, Methanol und CH₂Cl₂ gewaschen. Anschließend wurde das Harz mit 0,5M NH₄OAc-Lösung in Methanol behandelt (3*10 min), mit Methanol, DMF und CH₂Cl₂ gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur
25 getrocknet. Zur Abspaltung der Dde-Schutzgruppe wurde das Harz mit 20 ml einer 2%igen Lösung von Hydrazinhydrat in DMF bei Raumtemperatur 5 Minuten behandelt. Es wurde abgesaugt und mit DMF gewaschen. Die Abspaltung wurde zweimal wiederholt. Anschließend wurde das Harz mit DMF, CH₂Cl₂, Me-
30 thanol und CH₂Cl₂ gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. (Auswaage: 2,84 g).
- b) 0,044 mmol Harz aus a), 0,088 mmol Fmoc-Pro-OH und 0,088 mmol N,N,-Diisopropylethylamin in 1,5 ml Dimethylformamid wur-
35 den bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0,088 mmol 2(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat in 0,5 ml Dimethylformamid versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde abgesaugt und mit Dimethylformamid, CH₂Cl₂, Methanol und CH₂Cl₂ gewaschen. Die Abspaltung
40 der Fmoc-Schutzgruppe erfolgte mit 2 mL einer Lösung von 10 % (1,8-Diazabicyclo-5.4.0.-undec-7-en), 2 % Piperidin und 88 % Dimethylformamid (3 min). Anschließend wurde das Harz abgesaugt und mit Dimethylformamid, CH₂Cl₂, Methanol und CH₂Cl₂ gewaschen.
45

- 5 c) Das Harz aus b) wurde in einer Lösung von 0,088 mmol Fmoc-Ala-OH und 0,088 mmol N,N,-Diisopropylethylamin in 1,5 ml Dimethylformamid suspendiert, mit einer Lösung von 0,088 mmol 2(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylu-
10 ronium-tetrafluoroborat in 0,5 ml Dimethylformamid versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde abgesaugt und mit Dimethylformamid, CH₂Cl₂, Methanol und CH₂Cl₂ gewaschen. Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe erfolgte mit 2 ml einer Lösung von 10 % (1,8-Diazabicyclo-5.4.0.-undec-7-en), 2 %
15 Piperidin und 88 % Dimethylformamid (3 min). Anschließend wurde das Harz abgesaugt und mit Dimethylformamid, CH₂Cl₂, Me-
20 thanol und CH₂Cl₂ gewaschen.
- d) Das Harz aus c) wurde in einer Lösung von 0,088 mmol 4-Ben-
15 zoylbenzoesäuresäure in 1 ml CH₂Cl₂ suspendiert und mit 0,088 mmol Diisopropylcarbodiimid in 0,5 ml CH₂Cl₂ versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde abgesaugt und mit Dimethyl-
formamid, CH₂Cl₂, Methanol und CH₂Cl₂ gewaschen. Die Abspal-
20 tung des Produktes vom Träger erfolgte durch Behandlung mit Trifluoressigsäure-Wasser 95:5 (1 h/Raumtemperatur).
Ausbeute: 13 mg. HPLC-MS: M+H⁺ 532 (berechnet: 532).

Analog Bsp. 84 wurden die folgenden Beispiele hergestellt, wobei
z.B. auch anstelle der letzten Kupplung reduktive Aminierungen am
25 Harz durchgeführt werden können mit z.B. 4-carboxy-Benzaldehyd
oder anderen Aldehyden unter Standardbedingungen mit Natrium-
cyanoborhydrid in 1 % AcOH/DMF.

Beispiel 85

- 30 3-Benzoylbenzoyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph
ESI-MS [M+H]⁺ 518

Beispiel 86

- 4-Benzoylbenzoyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph
35 ESI-MS [M+H]⁺ 518

Beispiel 87

- 4-Phenylbenzoyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph
ESI-MS [M+H]⁺ 490
40

Beispiel 88

- 4-Phenylphenylacetyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph
ESI-MS [M+H]⁺ 504

45 Beispiel 89

- 2-(Benzylthio)-benzoyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 536

Beispiel 90

3-Phenylpropionyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

5 ESI-MS [M+H]⁺ 442

Beispiel 91

4-Phenylbutyryl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 456

10

Beispiel 92

5-Phenylvaleryl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 470

15 Beispiel 93

Cinnamoyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 440

Beispiel 94

20 C₆H₅-C≡C-CO-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 438

Beispiel 95

9-Fluorenon-4-carbonyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

25 ESI-MS [M+H]⁺ 516

Beispiel 96

3-Benzoyloxycarbonylpropionyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 500

30

Beispiel 97

4-Methoxycarbonylcinnamoyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 498

35 Beispiel 98

4-Methoxycarbonylbenzoyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 472

Beispiel 99

40 2-(4'-Chlor-3'-Nitrobenzoyl)-benzoyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 597

Beispiel 100

45 6-(Acetylamino)-pyridyl-3-carbonyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 472

Beispiel 101

3-(3'-Pyridyl)-acryloyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thiophESI-MS [M+H]⁺ 441

5 Beispiel 102

4-Acetylaminobenzoyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thiophESI-MS [M+H]⁺ 471

Beispiel 103

10 4-(4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thiophESI-MS [M+H]⁺ 521

Beispiel 104

4-(2'-Chlor-4'-Aminophenoxy)-benzoyl-Gly-Pro-

15 NH-CH₂-5-(3-am)-thiophESI-MS [M+H]⁺ 555

Beispiel 105

4-Aminobenzoyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph20 ESI-MS [M+H]⁺ 486

Beispiel 106

(4-Aminophenyl)acetyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thiophESI-MS [M+H]⁺ 443

25

Beispiel 107

(4-Aminophenylthio)-acetyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thiophESI-MS [M+H]⁺ 475

30 Beispiel 108

2-(Pyrid-3-yl)-acetyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thiophESI-MS [M+H]⁺ 429

Beispiel 109

35 3-(4'-Aminobenzoyl)-butyryl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thiophESI-MS [M+H]⁺ 499

Beispiel 110

4-Benzoylbenzoyl-(D)-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph40 ESI-MS [M+H]⁺ 560

Beispiel 111

4-Phenylphenylacetyl-(D)-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thiophESI-MS [M+H]⁺ 546

45

Beispiel 112

4-Phenylphenylacetyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 518

5 Beispiel 113

4-Benzoylbenzoyl-β-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 532

Beispiel 114

10 4-Benzoylbenzoyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 532

Beispiel 115

2-(Benzylthio)-benzoyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

15 ESI-MS [M+H]⁺ 550

Beispiel 116

5-Phenylvaleryl-(D)-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 512

20

Beispiel 117

5-Phenylvaleryl-(D)-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 484

25 Beispiel 118

5-Phenylvaleryl-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 484

Beispiel 119

30 3-Phenylpropionyl-(D)-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 484

Beispiel 120

4-Phenylbutyryl-(D)-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

35 ESI-MS [M+H]⁺ 498

Beispiel 121

4-Phenylbutyryl-(D)-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 470

40

Beispiel 122

4-Phenylbenzoyl-(D)-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 532

45

Beispiel 123

4-Phenylbenzoyl-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 504

5 Beispiel 124

4-Phenylbenzoyl-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 532

Beispiel 125

10 3-Phenylpropionyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 456

Beispiel 126

2-(Benzylthio)-benzoyl-(D)-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

15 ESI-MS [M+H]⁺ 578

Beispiel 127

5-Phenylvaleryl-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 512

20

Beispiel 128

4-Phenylphenylacetyl-β-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 518

25 Beispiel 129

4-Phenylbenzoyl-(D)-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 504

Beispiel 130

30 4-Phenylphenylacetyl-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 546

Beispiel 131

4-Phenylphenylacetyl-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

35 ESI-MS [M+H]⁺ 518

Beispiel 132

3-Phenylpropionyl-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 456

40

Beispiel 133

3-Phenylpropionyl-β-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 456

45

Beispiel 134

4-Phenylbutyryl- β -Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 470

5 Beispiel 135

5-Phenylvaleryl- β -Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 484

Beispiel 136

10 4-Benzoylbenzoyl-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 560

Beispiel 137

4-Phenylbenzoyl- β -Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

15 ESI-MS [M+H]⁺ 504

Beispiel 138

3-Phenylpropionyl-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 484

20

Beispiel 139

4-Phenylbutyryl-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 498

25 Beispiel 140

2-(Benzylthio)-benzoyl-Val-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 578

Beispiel 141

30 2-(Benzylthio)-benzoyl-Ala-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 550

Beispiel 142

4-Benzoylbenzoyl-(D)-Ala-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

35 ESI-MS [M+H]⁺ 530

Beispiel 143

4-Benzoylbenzoyl-(D)-Val-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 558

40

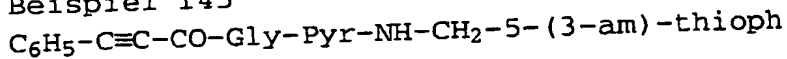
Beispiel 144

4-Benzoylbenzoyl-Sar-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

ESI-MS [M+H]⁺ 530

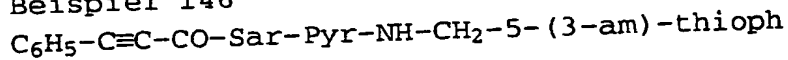
45

Beispiel 145



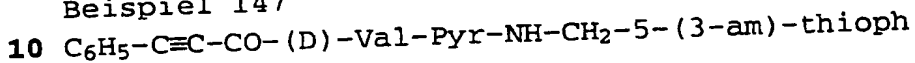
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436

5 Beispiel 146



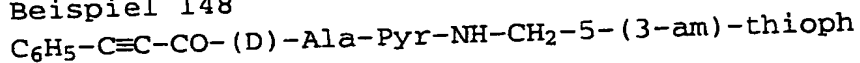
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450

Beispiel 147



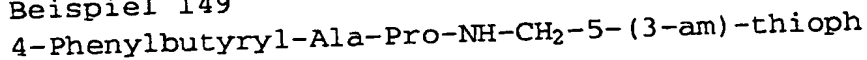
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478

Beispiel 148



15 ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450

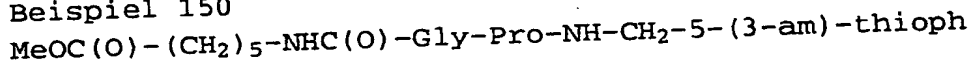
Beispiel 149



ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470

20

Beispiel 150



- 25 a) 0,044 mmol Harz aus Beispiel 84/Abschnitt b), wurden in einer Lösung von 0,088 mmol Fmoc-Gly-OH und 0,088 mmol N,N,-Diisopropylethylamin in 1,5 ml Dimethylformamid suspendiert, mit einer Lösung von 0,088 mmol 2(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat in 0,5 ml Dimethylformamid versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde
- 30 das Harz abgesaugt und mit Dimethylformamid, CH_2Cl_2 , Methanol und CH_2Cl_2 gewaschen. Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe erfolgte mit 2 ml einer Lösung von 10 % (1,8-Diazabicyclo-5.4.0.-undec-7-en), 2 % Piperidin und 88 % Dimethylformamid (3 min). Anschließend wurde das Harz abgesaugt und Dimethyl-
- 35 formamid, CH_2Cl_2 , Methanol und CH_2Cl_2 gewaschen.

- b) Das Harz wurde in 1 ml CH_2Cl_2 suspendiert und mit 0,088 mmol 6-Isocyanatocaprinsäuremethylester in 0,5 ml CH_2Cl_2 versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde abgesaugt und
- 40 mit Dimethylformamid, CH_2Cl_2 , Methanol und CH_2Cl_2 gewaschen. Die Abspaltung des Produktes vom Träger erfolgt durch Behandlung mit Trifluoressigsäure-Wasser 95:5 (1 h/Raumtemperatur). Ausbeute: 18 mg. HPLC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$ 481 (berechnet: 481).

45

Beispiel 151

Phenylsulfonyl-Gly-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

- 0,01 mmol Harz aus Beispiel 150/Abschnitt a) wurden in 0,2 ml
5 CH₂Cl₂/DMF (1:1) suspendiert, mit 10,4 µl (0,06 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und anschließend mit einer Lösung von 2,5 µl (0,02 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid in 200 µl CH₂Cl₂/DMF (1:1) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde abgesaugt und mit Dimethylformamid, CH₂Cl₂, Methanol und CH₂Cl₂ gewaschen. Die
10 Abspaltung des Produktes vom Träger erfolgt durch Behandlung mit Trifluoressigsäure-Wasser 95:5 (1 h/Raumtemperatur).
Ausbeute: 4,6 mg. HPLC-MS: M+H⁺ 450 (berechnet: 450).

Beispiel 152

- 15 3-[4-(2,5-Dichlor-benzyloxy)-phenyl]propionyl(-D-Val-Pyr-NH-CH₂-5-(3-am)-thioph

- a) 0,2 mMol 3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure-2-Chlortritylharz wurden in einer Lösung von 262 mg (1 mMol) Triphenylphosphin
20 in 2 ml THF suspendiert. Nach Zugabe einer Lösung von 2 mMol 2,5-Dichlor-Benzylalkohol in 2 ml THF wurde unter Rühren eine Lösung von 408 µl (2 mMol) Diisopropylazodicarboxylat in 200 µl THF portionsweise innerhalb 30 Minuten zugegeben. Nach 20 Stunden Inkubation wurde das Harz abgesaugt und mit THF
25 gewaschen. Anschließend wurde Schritt a) wiederholt.
- b) Zur Aufarbeitung wurde das Harz abgesaugt, mit THF und anschließend mit Methanol und Dichlormethan gewaschen. Die Spaltung des Produktes vom Träger erfolgte mit Trifluor-
30 ethanol, Essigsäure, Dichlormethan (1:1:3) in 45 Minuten. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand mit Essigsäure gelöst und gefriergetrocknet. Ausbeute 31 mg.

Literatur:

- 35 Krchnak, V., Flegelova, Z., Weichsel, A.S., and Lebl, M. (1995). Tetrahedron Lett., 36, 6193.

- c) Die Säurekomponente wurde entsprechend wie für Beispiel 84 beschrieben mit TBTU an polymergebundenes H-D-Val-Pyr-NH-
40 CH₂-5-(3-am)-thioph gekuppelt. Nach Abspaltung mit TFA-Wasser (95:5) (1 h bei Raumtemperatur) wurde das Produkt erhalten (ESI-MS [M+H]⁺656.

- Analog wie die vorgehenden Beispiele wurden folgende Verbindungen
45 hergestellt:

5	153.	4-(2,5-Dichlor-benzyloxy)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 628
	154.	4-(2-Chlor-benzyloxy)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 594
	155.	3-[4-(2-Chlor-benzyloxy)-phenyl]-propionyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 622
10	156.	3-[4-(4-Nitro-benzyloxy)-phenyl]-propionyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 633
	157.	3-[4-(4-Methoxycarbonyl-benzyloxy)-phenyl]-propionyl-D-Val- Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 646
15	158.	3-[4-(4-Fluor-3-Trifluormethyl-benzy- loxy)-phenyl]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 674
	159.	3-[4-(2-Chlor-3-Isopropyl-benzyloxy)-phenyl]-propionyl- D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 664
20	160.	4-(2,5-Dichlor-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 642
	161.	4-(4-Chlor-3-Nitro-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 653
25	162.	4-(4-Nitro-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 619
	163.	4-(4-Methoxycarbonyl-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 632
30	164.	4-(4-Fluor-3-Trifluormethyl-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val- Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 660
	165.	4-(2-Chlor-3-Isopropyl-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val-Pyr- NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 650
35	166.	4-(4-Chlor-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 608
	167.	5-[4-(2,5-Dichlor-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pentanoyl-D-Val- Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 698
40	168.	5-[4-(4-Chlor-3-Nitro-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pentanoyl- D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 709

	169.	5-[4-(4-Nitro-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pentanoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 675
5	170.	5-[4-(4-Methoxycarbonyl-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pentanoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 688
	171.	5-[4-(4-Fluor-3-Trifluormethyl-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pentanoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 715
10	172.	5-[4-(2-Chlor-3-Isopropyl-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pentanoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 706
	173.	5-(4-Benzyloxy-phenyl)-5-oxo-pentanoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 630
15	174.	5-[4-(4-Chlor-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pentanoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 664
	175.	2-[4-(2,5-Dichlor-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 672
20	176.	2-[4-(4-Chlor-3-Nitro-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 683
	177.	2-[4-(2-Chlor-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 638
25	178.	2-[4-(4-Nitro-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 649
	179.	2-[4-(4-Methoxycarbonyl-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 662
30	180.	2-[4-(4-Fluor-3-Trifluormethyl-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 690
35	181.	2-[4-(2-Chlor-3-Isopropyl-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 680
	182.	2-(4-Benzyloxy-phenoxy)-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 604
40	183.	2-[4-(4-Chlor-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 638
45	184.	2-[4-(2,5-Dichlor-benzyloxy)-phenyl]-3-methyl-butyryl-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 585

5	185.	2-[4-(2,5-Dichlor-benzyloxy)-phenyl]-3-methyl-butyryl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 684
	186.	2-[4-(4-Chlor-3-Nitro-benzyloxy)-phenyl]-3-methyl-butyryl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 695
	187.	2-[4-(4-Nitro-benzyloxy)-phenyl]-3-methyl-butyryl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 661
10	188.	2-[4-(4-Methoxycarbonyl-benzyloxy)-phenyl]-3-methyl-butyryl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 674
	189.	2-[4-(4-Fluor-3-Trifluormethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-methyl-butyryl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 702
15	190.	2-(4-benzyloxy-phenyl)-3-methyl-butyryl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 616
	191.	2-[4-(4-Chlor-benzyloxy)-phenyl]-3-methyl-butyryl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 650
20	192.	2-[4-(2,5-Dichlor-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 573
	193.	2-[4-(4-Nitro-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 550
25	194.	2-[4-(4-Methoxycarbonyl-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 563
	195.	2-[4-(2-Chlor-3-Isopropyl-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 581
30	196.	2-(4-benzyloxy-phenoxy)-propionyl-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 505
	197.	2-[4-(4-Chlor-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 539
35	198.	2-[4-(4-Chlor-3-Nitro-benzyloxy)-phenoxy]-propionyl-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 596
	199.	3-(2,5-Dichlor-benzyloxy)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 628
40	200.	3-(4-Chlor-3-Nitro-benzyloxy)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 639

	201.	3-(2-Naphthylmethoxy)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 610
5	202.	3-(4-Methyl-3-Nitro-benzyloxy)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 619
	203.	3-(4-Nitro-benzyloxy)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 605
10	204.	3-(4-Fluor-3-Trifluormethyl)-benzyloxy)-benzoyl-D-Val-Pyr- NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 646
	205.	3-(2-Chlor-3-Isopropyl-benzyloxy)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 636
15	206.	3-Benzyloxybenzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 560
	207.	3-(4-Chlorbenzyloxy)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 594
20	208.	3-(2,5-Dichlor-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 642
	209.	3-(4-Chlor-3-Nitro-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 653
25	210.	3-(4-Methyl-3-Nitro-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 633
	211.	3-(4-Nitro-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 619
30	212.	3-(4-Fluor-3-Trifluormethyl-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val- Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 660
35	213.	3-(2-Chlor-3-Isopropyl-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val-Pyr- NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 650
	214.	3-Benzyloxy-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 574
40	215.	3-(4-Chlor-benzyloxy)-phenylacetyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 608
	216.	3-[3-(2,5-Dichlor-benzyloxy)-phenyl]-acryloyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 654
45	217.	3-[3-(4-Chlor-3-Nitro-benzyloxy)-phenyl]-acryloyl-D-Val- Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 665

5	218.	3-[3-(4-Methyl-3-Nitro-benzyloxy)-phenyl]-acryloyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 645
	219.	3-[3-(4-Nitro-benzyloxy)-phenyl]-acryloyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 631
	220.	3-[3-(4-Fluor-3-Trifluormethyl-benzyloxy)-phenyl]-acryloyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 672
10	221.	3-[3-(2-Chlor-3-Isopropyl-benzyloxy)-phenyl]-acryloyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 662
	222.	3-(3-Benzyloxy-phenyl)-acryloyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 586
15	223.	4-Phenylbenzolsulfonyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 538
	224.	4-Phenylbenzolsulfonyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 538
20	225.	4-Phenylbenzolsulfonyl-Sar-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 538
	226.	4-Phenylbenzolsulfonyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 524
	227.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 450
25	228.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-D-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 494
	229.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-D-Arg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 535
30	230.	4-Benzoylbenzoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 530
	231.	4-Benzoylbenzoyl-D-Asp-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 574
	232.	4-Benzoylbenzoyl-D-Arg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 615
35	233.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 436
	234.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 450
	235.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 450
40	236.	C ₆ H ₅ -C≡C-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 478
	237.	4-Benzoylbenzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 516
45	238.	4-Benzoylbenzoyl-β-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 530
	239.	4-Benzoylbenzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 530

5	240.	4-Benzoylbenzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 558
	241.	4-Benzoylbenzoyl-D-Lys-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 587
	242.	4-Benzoylbenzoyl-D-Orn-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 573
10	243.	4-Benzoylbenzoyl-D-His-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 596
	244.	4-Benzoylbenzoyl-D-Dab-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 559
	245.	4-Benzoylbenzoyl-D-Dap-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 545
15	246.	4-Benzoylbenzoyl-D-Arg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 615
	247.	4-Benzoylbenzoyl-D-Lys-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 587
	248.	4-Benzoylbenzoyl-D-Orn-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 573
20	249.	4-Benzoylbenzoyl-D-His-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 596
	250.	4-Benzoylbenzoyl-D-Dab-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 559
	251.	4-Benzoylbenzoyl-D-Dap-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 545
25	252.	9,10,10-Trioxo-9,10-dihydro-101 ⁶ -Thioxanthen-3-carbonyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 592
	253.	9,10,10-Trioxo-9,10-dihydro-101 ⁶ -Thioxanthen-3-carbonyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 578
	254.	9,10,10-Trioxo-9,10-dihydro-101 ⁶ -Thioxanthen-3-carbonyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 620
30	255.	9,10-Dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-carbonyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 556
	256.	9,10-Dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-carbonyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 542
	257.	9,10-Dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-carbonyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 584
40	258.	4-Benzoylbenzoyl-D-Ser-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 546
	259.	4-Aminobenzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 441
	260.	4-Methylaminobenzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 455
45	261.	4-Aminobenzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 469

	262.	4-Methylaminobenzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 483
	263.	3-Aminobenzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 469
5	264.	4-(4-HOOC-Benzoyl)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 602
	265.	4-(3-Phenyl-ureido)-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 560
10	266.	3-(3-Benzyl-ureido)-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 574
	267.	3-(3-Phenyl-ureido)-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 560
15	268.	4-(3-Phenyl-ureido)-benzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 546
	269.	3-(3-Benzyl-ureido)-benzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 560
	270.	3-(3-Phenyl-ureido)-benzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 546
20	271.	3-(3-Benzoyl-ureido)-benzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 574
	272.	4-(3-Phenyl-ureido)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 588
25	273.	3-(3-Phenyl-ureido)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 588
	274.	3-[3-(3-Acetyl-Phenyl)-ureido)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 630
30	275.	4-Benzyloxy-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 532
	276.	4-(4-Chlor-Benzyloxy)-benzoyl-D-Ala-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 566
35	277.	3-(4-Benzyloxy-phenyl)-propionyl-D-Ala-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 560
	278.	3-[4-(4-Chlor-Benzyloxy)-phenyl]-propionyl-D-Ala-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 594
40	279.	4-Benzyloxy-benzoyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 518
	280.	4-(4-Chlor-Benzyloxy)-benzoyl-Gly-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 552
45		

	281.	3-(4-Benzoyloxy-phenyl)-propionyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 546
5	282.	3-[4-(4-Chlor-Benzoyloxy)-phenyl]-propionyl-Gly-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 580
	283.	4-Benzoyloxy-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 560
10	284.	4-(4-Chlor-Benzoyloxy)-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 594
	285.	3-(4-Benzoyloxy-phenyl)-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 588
15	286.	3-[4-(4-Chlor-Benzoyloxy)-phenyl]-propionyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph ESI-MS [M+H] ⁺ 622
	287.	phenyl-C≡C-CO-D-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 518
20	288.	phenyl-C≡C-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 466
	289.	4-benzoylbenzoyl-D-Abu-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 546
	290.	4-benzoylbenzoyl-D-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 598
25	291.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Pro-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 482
	292.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D, L-thienyl(3)glycin-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 524
30	293.	p-COOH-benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 470
	294.	4-benzoyl-benzoyl-Acpc-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 570
	295.	4-benzoyl-benzoyl-N-Me-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 572
35	296.	p-carboxy-benzyl-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 498
	297.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Nva-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 484
	298.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Leu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 498
40	299.	4-benzoylbenzoyl-D-Nva-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 558
	300.	p-carboxy-benzyl-D-Ala-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 456
45	301.	p-carboxy-benzyl-Acpc-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 496
	302.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -N-Me-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 498

	303.	p-benzoyl-benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 530
	304.	2-carboxy-benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 470
5	305.	(4-COOH-CH=CH)-benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 496
	306.	4-carboxy-benzyl-D-Abu-3-Me-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 486
	307.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Abu-5-Me-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 486
10	308.	2-(carboxymethyloxy)-benzyl-D-Abu-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 500
	309.	benzyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 426
15	310.	4-(carboxymethyloxy)-benzyl-D-Abu-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 500
	311.	benzylsulfonyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 490
20	312.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 470
	313.	4-benzoyl-benzoyl-D-Pro-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 556
	314.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Pro-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 482
25	315.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Pip-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 473
	316.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Abu-Pro-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 472
30	317.	4-carboxy-benzyl-D-allo-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 498
	318.	2-HOOC-thienyl(5)-CH ₂ -D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 476
	319.	2-COOH-furanyl(5)-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 460
35	320.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Nle-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 498
	321.	benzoyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 440
	322.	4-MeSO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 504
40	323.	phenylsulfonyl-D-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 530
	324.	phenylacetyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 454
45	325.	phenylsulfonyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 476
	326.	naphthyl(1)-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 504

	327.	naphthyl-(2)-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 504
	328.	indanyl(1)-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 480
5	329.	benzhydryl-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 530
	330.	2-Cl-phenyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 488
	331.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 524
10	332.	2-methyl-phenyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 468
	333.	biphenyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 530
15	334.	p-methyl-phenyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 468
	335.	3-methyl-phenyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 468
	336.	2-nitro-phenyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 499
20	337.	fluorenyl(1)-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 542
	338.	2-Br-phenyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 534
	339.	2-fluoro-phenyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 472
25	340.	2-phenyl-isobutyryl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 482
	341.	p-benzyloxy-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 560
30	342.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 524
	343.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 538
	344.	2,6-dichloro-phenyl-CH ₂ CO-D-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 578
35	345.	naphthyl(1)-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 490
	346.	cyclopentyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 446
	347.	adamantyl(1)-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 498
40	348.	cyclohexyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 460
	349.	thienyl(2)-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 460
45	350.	naphthyl(2)-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 490
	351.	naphthyl(1)-CH ₂ -D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 476

5	352.	naphthyl(2)-CH ₂ -D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 476
	353.	Benzyloxycarbonyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 470
	354.	4-MeOOC-benzyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 514
	355.	2-phenyl-2-hydroxy-acetyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 470
	356.	2-phenyl-2-methoxy-acetyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 484
10	357.	2-(p-isobutyl-phenyl)propionyl-D-Abu-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 524
	358.	(S)-2-phenyl-propionyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 468
	359.	(R)-2-phenyl-propionyl-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 468
15	360.	3-pyridyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 455
	361.	phenyl-O-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 470
	362.	adamantyl(1)-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 512
	363.	2,4,6-trimethylphenyl-CH ₂ CO-D-Abu-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 496
	364.	p-pentoxy-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 540
20	365.	p-benzyloxy-phenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 574
	366.	indanyl(1)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 494
	367.	2,6-dichlorophenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 538
	368.	benzthienyl(2)-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 496
	369.	HOOC-p-C ₆ H ₄ -CH ₂ -D-Nva-Pyr-NH-3-(6-am)-pico MS [M+H] ⁺ 465
30	370.	Tetrahydronaphthyl(2)-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 494
	371.	indanyl(1)-CO-D-Ile-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 508
	372.	Benzocyclobutan(1)-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 466
	373.	Benzocyclobutan(1)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 480
	374.	2,4,6-trimethylphenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 510

	375.	indanyl(1)-CO-D-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 534
	376.	indanyl(1)-CO-D-Leu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 508
5	377.	indanyl(1)-CO-D-Phe-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 542
	378.	anthracenyl(1)-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 540
	379.	benzylsulfonyl-D-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 558
10	380.	p-hexyloxy-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 554
	381.	2-(p-(phenyloxy)phenyl)-acetyl-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 560
15	382.	(R)-indanyl(1)-CO-D-Abu-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 480
	383.	indanyl(1)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 494
	384.	(S)-indanyl(1)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 494
20	385.	butylsulfonyl-D-Phe-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 518
	386.	(3,5-bistrifluormethyl)phenyl(1)-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 604
25	387.	(3-trifluormethyl)phenyl(1)-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 536
	388.	1-phenyl-cyclopropyl(1)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 494
30	389.	(S)-indanyl(1)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 494
	390.	p-isopropyl-phenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 510
	391.	p-butoxyphenyl-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 540
35	392.	phenyl-CH(iPr)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 510
	393.	1-(4-Cl-phenyl)-cyclobutyl(1)CO-D-Val-Pyr-NH- CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 542
40	394.	2-carboxy-thienyl(5)-CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 490
	395.	1-phenyl-cyclopentyl(1)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 522
45	396.	adamantyl(1)-CH ₂ CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 526
	397.	fluorenyl(1)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 542

5	398.	benzhydryl-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 544
	399.	(R)-indanyl(1)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 494
	400.	(S)-indanyl(1)-CO-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(2-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 494
	401.	p-COOH-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 498
	402.	2-carboxy-furyl(5)-CH ₂ -D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 474
10	403.	p-COOMe-benzoyl-D-Val-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 512
	404.	m-COOH-phenyl-SO ₂ -D-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 574
	405.	p-COOH-phenyl-SO ₂ -D-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-(3-am)-thioph MS [M+H] ⁺ 574

In der folgenden Tabelle werden die C_{1S} und C_{1R}-Inhibitionswerte für einige erfindungsgemäße Verbindungen aufgeführt.

20 Tabelle

	Beispiel Nr.	C _{1S} IC ₅₀ [μmol/l] gemäß Beispiel B	C _{1R} IC ₅₀ [μmol/l] gemäß Beispiel A
25	29	0,6	0,9
	22	0,6	0,9
	23	0,8	0,5
	24	0,8	>100
	42	1	0,7
30	49	1	1
	21	1	4
	20	2	0,6
	35	2	2
	41	2	2
35	15	2	3
	26	2	>100
	50	3	20
	4	3	30
	44	3	40
40	51	3	40
	52	4	10
	17	4	40
	7	4	>100
	38	5	10

	Beispiel Nr.	C _{1S} IC ₅₀ [μmol/l] gemäß Beispiel B	C _{1R} IC ₅₀ [μmol/l] gemäß Beispiel A
5	30	5	>100
	6	6	
	25	6	50
	1	6	>100
	8	6	>100
10	18	7	10
	54	8	
	5	10	
	39	10	2
	31	10	3
15	43	10	6
	13	10	30
	45	20	6
	53	20	8
	27	20	10
20	46	20	40
	2	20	50
	34	20	70
	9	20	>100
	28	20	>100
25	16	20	>100
	10	20	>100
	14	20	>100
	32	30	10
	19	30	30
30	48	30	50
	3	30	>100
	11	30	>100
	12	30	>100
	35	40	20
35	33	40	40
	47	50	10
40			

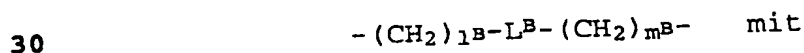
Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,
 5 deren Tautomeren, pharmakologisch verträglichen Salzen und Prodrugs, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch teilweise oder vollständige Inhibition von C_{1s} oder C_{1r} gelindert oder geheilt werden, wobei Formel I die folgende allgemeine
 10 Struktur bedeutet:



- A steht für
 15 H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H-, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl; RA²-RA³ können zusammen auch
 20 einen Ring mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden), RA⁴OCO₂(RA⁴ gleich C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA⁴CONRA², NO₂, RA⁴CONRA², RA¹O, RA²RA³N, RA¹S, HO-SO₂, RA²RA³N-SO₂, Cl, Phenoxy, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P, RA¹-N(OH)-CO, RA¹RA²NCONRA³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen
 25 oder verschiedenen Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, OCH₃, CF₃, CH₃, NO₂ substituiert sein kann;

B steht für



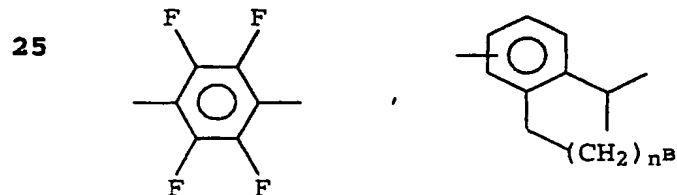
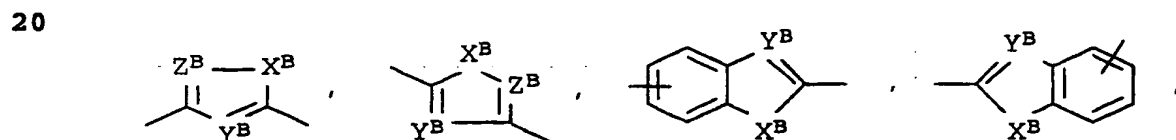
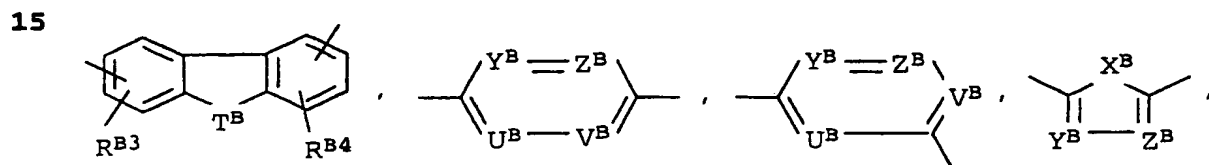
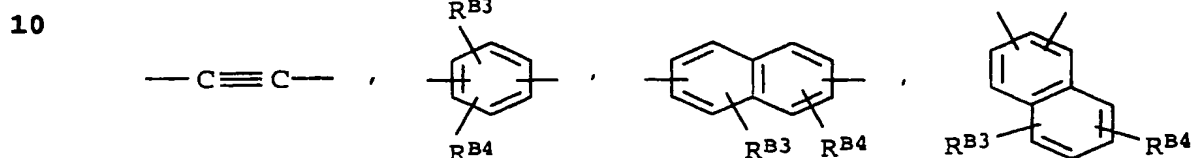
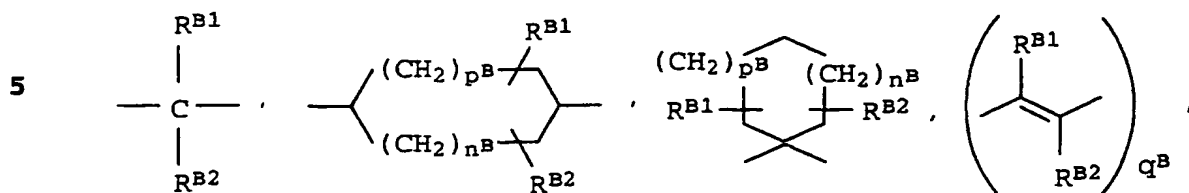
$$1^B = 0, 1, 2, 3;$$

$$m^B = 0, 1, 2, 3, 4, 5;$$

35

40

45

L^B gleich

30

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH₃, CF₃, Br, Cl, F substituiert sein kann, oder mit R⁸OOC-(R⁸ gleich H, C₁₋₃-alkyl) substituiert sein kann;

35

mit

$$n^B = 0, 1, 2;$$

$$p^B = 0, 1, 2;$$

$$q^B = 1, 2, 3;$$

40

RB¹ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl, C₀₋₃-Alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, OH, OCH₃;

45

RB² gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl;

158

R^{B3} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, $R^{B5}OCO$ (R^{B5} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl), $R^{B6}-O$ (R^{B6} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;

5

R^{B4} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $R^{B6}-O$, Cl, Br, F, CF_3 ;

R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

10

T^B gleich CH_2 , O, S, NH, N- C_{1-6} -Alkyl;

X^B gleich O, S, NH, N- C_{1-6} -Alkyl;

15

Y^B gleich $=CH-$, $=\overset{|}{C}-C_{1-6}-Alkyl$, $=N-$, $=\overset{|}{C}-Cl$;

Z^B gleich $=CH-$, $=\overset{|}{C}-C_{1-6}-Alkyl$, $=N-$, $=\overset{|}{C}-Cl$;

U^B gleich $=CH-$, $=\overset{|}{C}-C_{1-6}-Alkyl$, $=N-$, $=\overset{|}{C}-O-C_{1-3}-Alkyl$;

20

V^B gleich $=CH-$, $=\overset{|}{C}-C_{1-6}-Alkyl$, $=N-$, $=\overset{|}{C}-O-C_{1-3}-Alkyl$.

B steht weiterhin für
 $-(CH_2)_{1^B}-L^B-M^B-L^B-(CH_2)_{m^B}$, wobei

25

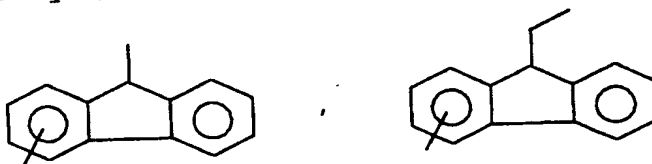
1^B und m^B oben angegebene Bedeutung besitzen und die beiden Gruppen L^B unabhängig voneinander für die gleichen oder verschiedene genannten Reste stehen;

30

M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH_2 , CH_2-CH_2 , CH_2-O , $O-CH_2$, CH_2-S , $S-CH_2$, CO, SO_2 , $CH=CH$, $C\equiv C$;

B kann weiterhin stehen für
 $-adamantyl(1)-$, $adamantyl(2)-$, $-adamantyl(1)-CH_2-$,
 $-adamantyl(2)-CH_2-$,

35

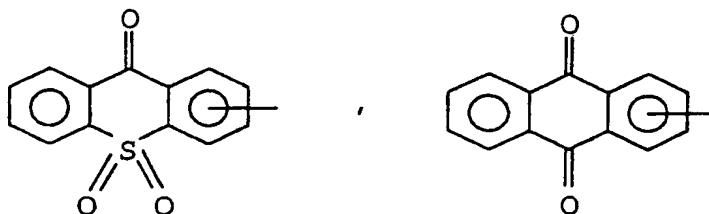


40

A-B kann weiterhin stehen für

45

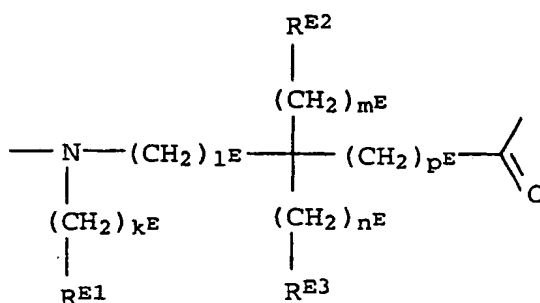
5



D steht für eine Einfach-Bindung bzw.
für CO, OCO, NR^{D1}-CO (R^{D1} gleich H, C₁₋₄-Alkyl, C₀₋₃-Alkyl-
10 aryl), SO₂, NR^{D1}SO₂;

E steht für eine Einfach-Bindung oder für

15



20

mit

25

k^E = 0, 1, 2;
l^E = 0, 1, 2;
m^E = 0, 1, 2, 3;
n^E = 0, 1, 2;
30 p^E = 0, 1, 2;

35

RE¹ bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl,
C₃₋₈-Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring, wobei die
vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene
Substituenten der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, F,
Cl, Br tragen können;

40

RE¹ bedeutet weiterhin RE⁴OCO-CH₂- (RE⁴ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl,
C₁₋₃-Alkylaryl);

45

RE² bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl,
Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, C₃₋₈-Cycloalkyl
mit ankondensiertem Phenylring, wobei die vorgenannten
Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten
der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br,
CH(CH₃)OH, CH(CF₃)₂ tragen können;

R^{E3} bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, C_{3-8} -Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, OH, O- C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br tragen können;

5

R^{E2} und R^{E1} können zusammen auch eine Brücke mit $(CH_2)_0-4$, $CH=CH$, $CH_2-CH=CH$, $CH=CH-CH_2$ -Gruppen bilden;

10

die unter R^{E1} und R^{E2} genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter R^{E2} und R^{E3} genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;

15

R^{E2} steht weiterhin für $CORE^5$ (R^5 gleich OH, O- C_{1-6} -Alkyl, OC $_{1-3}$ -Alkylaryl), $CONR^{E6}R^{E7}$ (mit R^{E6} bzw. R^{E7} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C $_{0-3}$ -Alkylaryl);

E

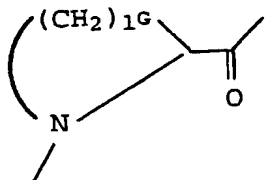
kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

20

G

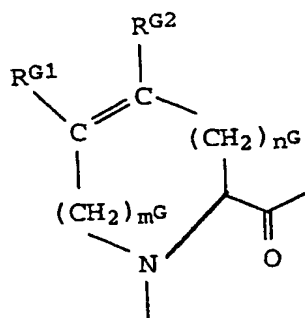
bedeutet

25

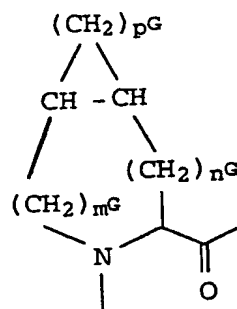


mit $1^G = 2, 3, 4$ und 5 ,
wobei eine CH_2 -Gruppe des Rings durch O, S, NH, NC $_{1-3}$ -Alkyl, CHOH, CHOC $_{1-3}$ -Alkyl, C(C $_{1-3}$ -Alkyl) $_2$, CH(C $_{1-3}$ -Alkyl), CHF, CHCl, CF $_2$ ersetzt sein kann;

30



35



mit

40

$m^G = 0, 1, 2$;
 $n^G = 0, 1, 2$;
 $p^G = 1, 2, 3, 4$;

45

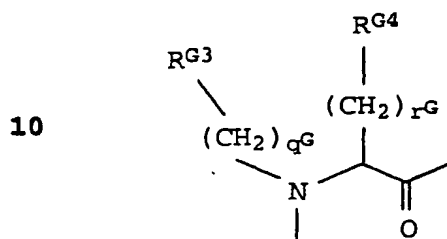
$RG1$ H, C_1-C_6 -Alkyl, Aryl;

R^{G2} H, C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl;

R^{G1} und R^{G2} können zusammen auch eine $-CH=CH-CH=CH-$ Kette bilden;

5

weiterhin steht G für



15 mit

q^G 0, 1, 2;

r^G 0, 1, 2;

20 R^{G3} H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Aryl;

R^{G4} H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Aryl (insbesondere Phenyl, Naphthyl);

25 K bedeutet

$NH-(CH_2)_{n^K}-Q^K$ mit

$n^K = 0, 1, 2, 3;$

30

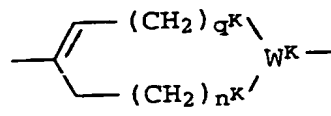
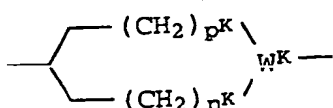
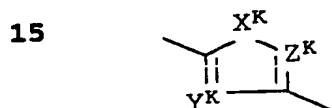
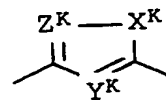
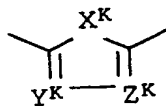
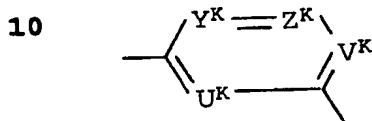
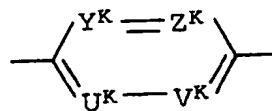
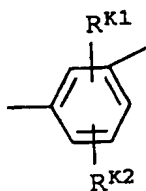
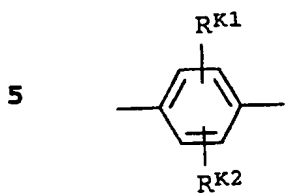
Q^K gleich C_{2-6} -Alkyl, wobei die Kette geradkettig oder verzweigt sein kann und wobei bis zu zwei CH_2 -Gruppen durch O oder S ersetzt sein können;

35

40

45

Q^K gleich



20 mit

R^{K1} gleich H, C_{1-3} -Alkyl, OH, O- C_{1-3} -Alkyl, F, Cl, Br;

R^{K2} gleich H, C_{1-3} -Alkyl, O- C_{1-3} -Alkyl, F, Cl, Br;

25

X^K gleich O, S, NH, N- C_{1-6} -Alkyl;

Y^K gleich =CH-, =C- C_{1-6} -Alkyl, =N-, =C-Cl;

30

Z^K gleich =CH-, =C- C_{1-6} -Alkyl, =N-, =C-Cl;

U^K gleich =CH-, =C- C_{1-6} -Alkyl, =N-, =C-O- C_{1-3} -Alkyl;

35

V^K gleich =CH-, =C- C_{1-6} -Alkyl, =N-, =C-O- C_{1-3} -Alkyl;

W^K gleich oder , wobei im letzteren

40

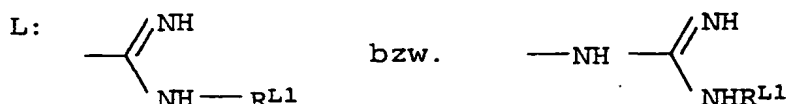
Fall L keine Guanidingruppe sein darf;

n^K = 0, 1, 2;

p^K = 0, 1, 2;

45

q^K = 1, 2;



5

mit

R^{L1} gleich H, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-(CH₂)₀₋₃-Phenyl,
CO-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₃-Alkylaryl.

10

2. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von

15

- Reperfusionsschäden nach Ischämien; Ischämische Zustände treten ein während z.B. Operationen unter Zuhilfenahme von Herz-Lungenmaschinen; Operationen, in denen Blutgefäße generell zur Vermeidung großer Blutungen abgeklemmt werden; Myokardinfarkt; thromboembolischer Hirnschlag; Lungenthrombosen etc.;

20

- Hyperakute Organabstoßung; speziell bei Xenotransplantationen;
- Organversagen wie z.B. multiples Organversagen oder ARDS (adult respiratory distress syndrome);

25

- Krankheiten, die auf Trauma (Schädeltrauma) oder Polytrauma beruhen, wie z.B. Thermotrauma (Verbrennungen) und "thermal injury";
- Anaphylaktischer Schock;
- Sepsis; "vascular leak syndrom": bei Sepsis und nach Behandlung mit biologischen Agenzien, wie Interleukin 2 bzw. nach Transplantation;

30

- Alzheimer Krankheit sowie andere entzündliche neurologische Krankheiten wie Myastenia graevis, multiple Sklerose, zerebraler Lupus, Guillain-Barre Syndrome; Meningitiden; Encaphilitiden;

35

- Systemischer Lupus erythematosus (SLE);
- Rheumatoide Arthritis und andere entzündliche Krankheiten des rheumatoiden Krankheitskreises, wie z.B. Behcet's Syndrom; Juvenile rheumatoide Arthritis;

40

- Nierenentzündungen unterschiedlicher Genese, wie z.B. Glomerulonephritis, Lupus nephriti;
- Pankreatitis;

- Asthma; chronische Bronchitis;
- Komplikationen während Dialyse bei Nierenversagen;

45

- Vasculitis; Thyroiditis;

- Ulcerative Colitis sowie andere entzündliche Erkrankungen des Magen-Darmtraktes;
- Autoimmunerkrankungen;
- spontanen Fehlgeburten.

5

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomere, pharmakologisch verträglichen Salze und Prodrugs, wobei gilt:

10

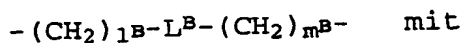
A steht für

15

H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H-, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl); RA⁴OCONRA² (RA⁴ gleich C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkylaryl), RA⁴CONRA²; RA¹O, RA²RA³N, HO-SO₂-, Phenoxy, RA²RA³N-SO₂, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P-, NO₂, RA¹-N(OH)-CO-, RA¹RA²NCONRA³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, CF₃, CH₃, OCH₃, NO₂ substituiert sein kann;

20

B steht für



25

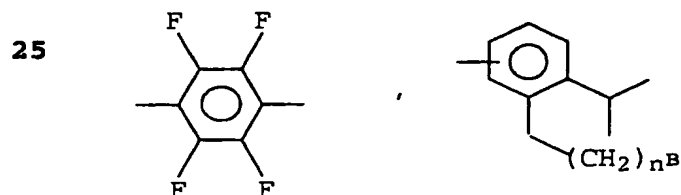
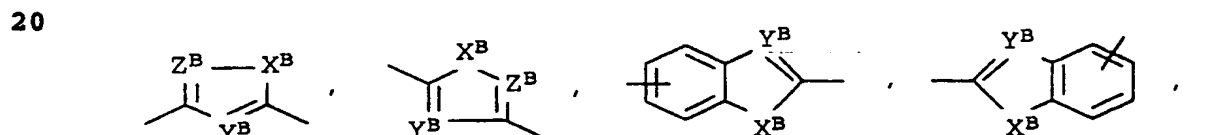
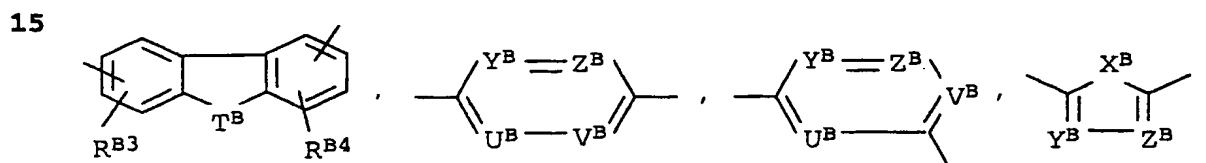
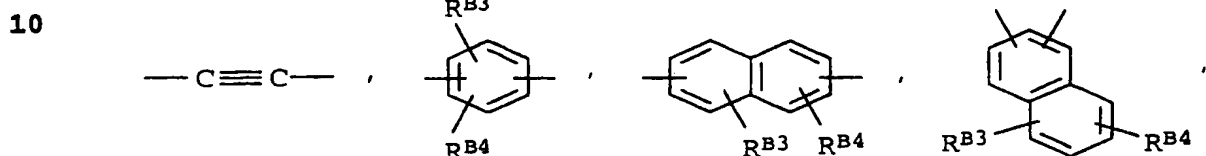
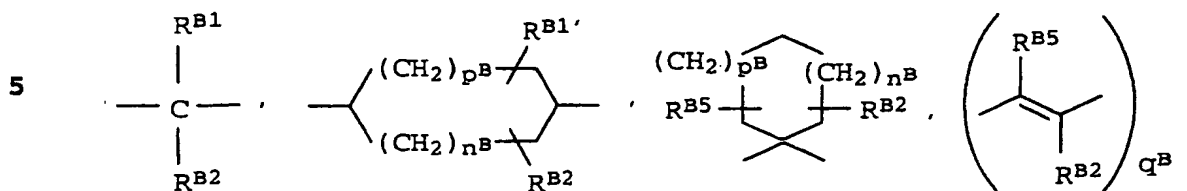
$$\begin{aligned} 1^B &= 0, 1, 2, 3; \\ m^B &= 0, 1, 2; \end{aligned}$$

30

35

40

45

L^B gleich

30

wobei in den vorgenannten Ringsystem jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH₃, CF₃, Br, Cl, F substituiert sein kann, oder mit R⁸OOC- (R⁸ gleich H, C₁₋₃-alkyl) substituiert sein kann;

35

mit

40

$n^B = 0, 1, 2;$
 $p^B = 0, 1, 2;$
 $q^B = 1, 2, 3;$

R^{B1} gleich C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl, C₀₋₃-Alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, OH, OCH₃;

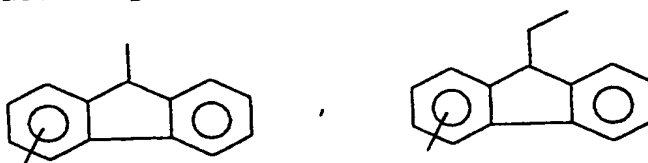
45

R^{B2} gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl;

166

- R^{B3} gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl;
 $R^{B5}OCO$ (R^{B5} gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), $R^{B6}-O$
 (R^{B6} gleich H, C₁₋₆-Alkyl), F, Cl, Br, NO₂, CF₃;
- 5** R^{B4} gleich H, C₁₋₆-Alkyl, $R^{B6}-O$, Cl, Br, F, CF₃;
 R^{B5} gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl;
 T^B gleich CH₂, O, S, NH, N-C₁₋₆-Alkyl;
- 10** $R^{B1'}$ gleich H, C₁₋₆-alkyl, C₀₋₃-alkylaryl, C₀₋₃-alkylheteroaryl,
 C₀₋₃-alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl;
- R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;
- 15** X^B gleich O, S, NH, N-C₁₋₆-Alkyl;
- Y^B gleich =CH-, =N-, =C-Cl;
20 Z^B gleich =CH-, =N-, =C-Cl;
 U^B gleich =CH-, =N-;
- 25** V^B gleich =CH-, =N-;
- B** steht weiterhin für
 -(CH₂)_{1^B}-L^B-M^B-L^B-(CH₂)_{m^B}, wobei
 1^B und m^B oben angegebene Bedeutung besitzen und die bei-
30 den Gruppen L^B unabhängig voneinander für die unter
 L^B genannten Reste stehen;
- M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH₂, CH₂-CH₂, CH₂-O,
 O-CH₂, CH₂-S, S-CH₂, CO, SO₂, CH=CH, C≡C;
- 35** **B** steht weiterhin für
 -adamantyl(1)-CH₂-, -adamantyl(2)-CH₂-, -adamantyl(1)-,
 -adamantyl(2)-,

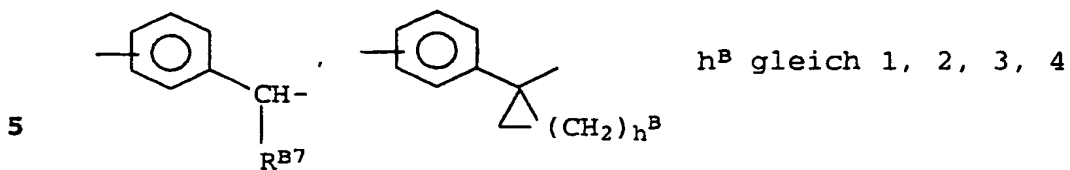
40



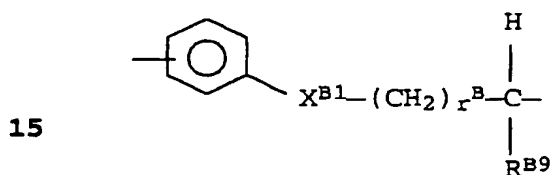
45

167

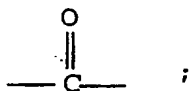
B kann weiterhin stehen für

(RB⁷ gleich C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl)

10 B kann weiterhin stehen für

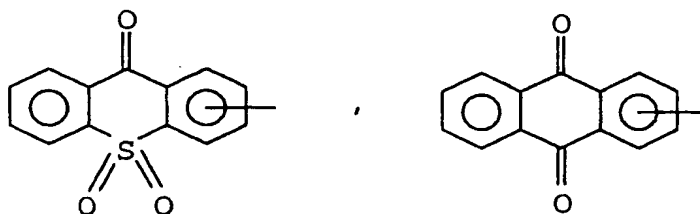
mit X^{B1} gleich einer Bindung, O, S, oder

20

25 mit r^B gleich 0, 1, 2, 3;mit RB⁹ gleich H, C₁₋₃-alkyl;

A-B kann stehen für

30



35

D steht für eine Einfach-Bindung bzw.
für CO, OCO, NR^{D1}-CO (R^{D1} gleich H, C₁₋₄-Alkyl, C₀₋₃-Alkyl-
aryl), SO₂, NR^{D1}SO₂;

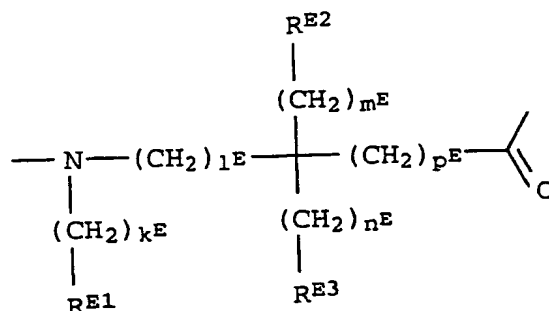
40

E steht für eine Einfach-Bindung oder für

45

168

5



10

mit

 $\text{k}^{\text{E}} = 0, 1, 2;$ $\text{l}^{\text{E}} = 0, 1, 2;$

15

 $\text{m}^{\text{E}} = 0, 1, 2, 3;$ $\text{n}^{\text{E}} = 0, 1, 2;$ $\text{p}^{\text{E}} = 0, 1, 2;$

20

RE^1 bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Pyridyl, Thienyl, C₃₋₈-Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br tragen können;

25

RE^1 bedeutet weiterhin $\text{RE}^4\text{OCO-CH}_2$ (RE^4 gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl);

30

RE^2 bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br tragen können, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$;

35

RE^3 bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br tragen können;

40

RE^2 und RE^1 können zusammen auch eine Brücke mit $(\text{CH}_2)_{0-4}$, CH=CH , $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$, CH=CH-CH_2 -Gruppen bilden;

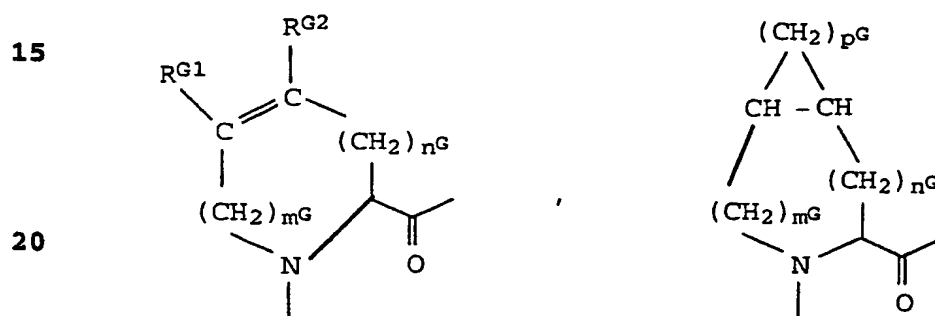
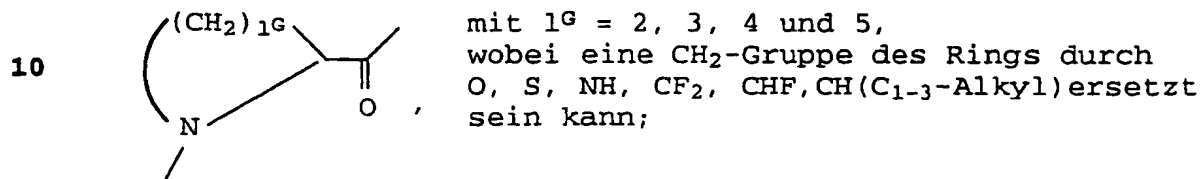
45

die unter RE^1 und RE^2 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter RE^2 und RE^3 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;

RE² steht weiterhin für COR^{E5} (RE⁵ gleich OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₃-Alkylaryl);

E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

G bedeutet



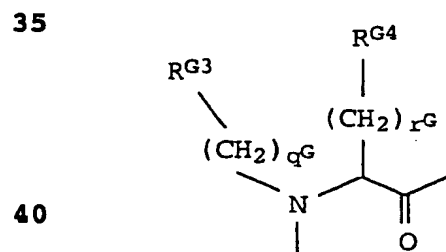
mit

25 m^G = 0, 1, 2;
n^G = 0, 1, 2;
p^G = 1 oder 3;

RG¹, RG² = H;

30 RG¹ und RG² können zusammen auch eine CH=CH-CH=CH-Kette bilden;

weiterhin steht G für



mit

45 q^G 0, 1, 2;
r^G 0, 1, 2;

170

RG³ H, C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl;

RG⁴ H, C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl;

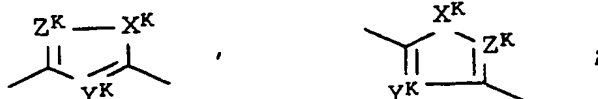
5 K bedeutet

NH-(CH₂)_{n^K}-Q^K mit

n^K = 1, 2;

10

Q^K gleich



15

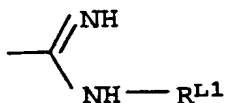
X^K gleich O, S, NH, N-C₁₋₆-Alkyl;

Y^K gleich =CH-, $\begin{array}{c} | \\ \text{=C-C}_{1-3}\text{-Alkyl} \end{array}$, =N-, $\begin{array}{c} | \\ \text{=C-Cl} \end{array}$;

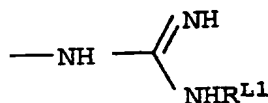
Z^K gleich =CH-, $\begin{array}{c} | \\ \text{=C-C}_{1-3}\text{-Alkyl} \end{array}$, =N-, $\begin{array}{c} | \\ \text{=C-Cl} \end{array}$;

20

L:



bzw.



25

mit

R^{L1} gleich H, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-(CH₂)₀₋₃-Phenyl,
CO-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₃-Alkylaryl.

30

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomere, pharmakologisch verträglichen Salze und Prodrugs, wobei gilt:

A steht für

35

H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl), RA⁴OCNRA², RA⁴CONRA², (RA⁴ gleich C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkylaryl), RA¹O, Phenoxy, RA²RA³N, HO-SO₂, RA²RA³N-SO₂, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P, NO₂, RA¹-N(OH)-CO, RA¹RA²NCONRA³, wobei Acyl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, OCH₃, CH₃, CF₃, NO₂ substituiert sein kann;

45

B steht für

171

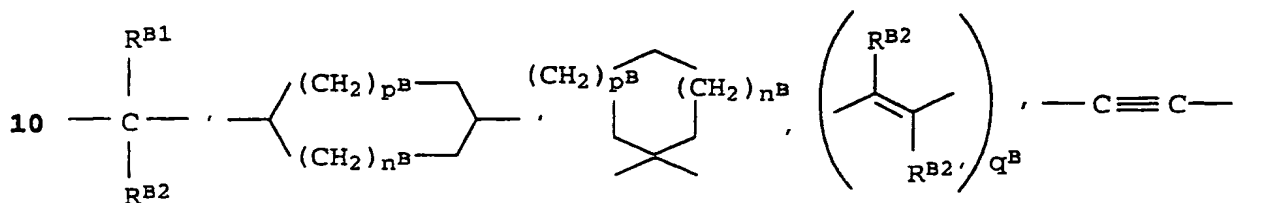
-(CH₂)_{1^B}-L^B-(CH₂)_{m^B}- mit

1^B = 0, 1, 2, 3;

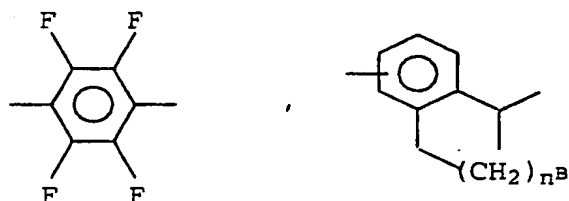
m^B = 0, 1, 2, 3;

5

L^B gleich



15



20

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH₃, CF₃, Br, Cl, F substituiert sein kann, oder mit R⁸OOC- (R⁸ gleich H, C₁₋₃alkyl) substituiert sein kann;

25

mit

n^B = 0, 1, 2;

p^B = 0, 1, 2;

30

q^B = 1, 2, 3;

R^{B1} gleich C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl, C₀₋₃-Alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, OH, OCH₃;

35

R^{B2} gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl.

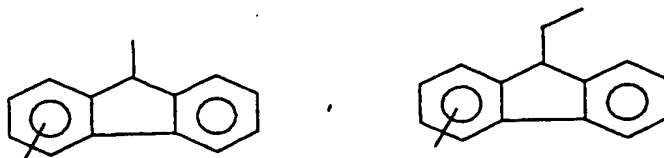
R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

40

R^{B2'} gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl, C₀₋₃-Alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl;

B steht weiterhin für -adamantyl(1)-, -adamantyl(1)-CH₂-, -adamantyl(2)-, -adamantyl(2)-CH₂-,

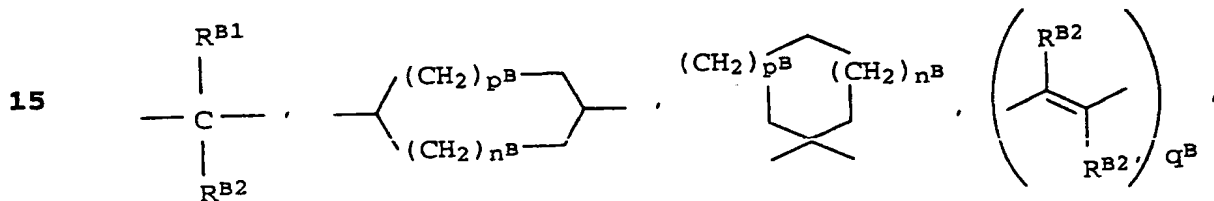
45



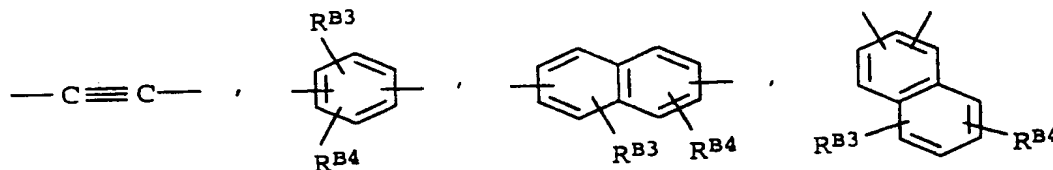
5

B steht weiterhin für $-(CH_2)_{1^B}-L^{B1}-M^B-L^{B2}-(CH_2)_{m^B}-$, wobei 1^B und m^B obenangegebene Bedeutung besitzen und die beiden Gruppen L^{B1} und L^{B2} unabhängig voneinander für folgende Reste stehen:

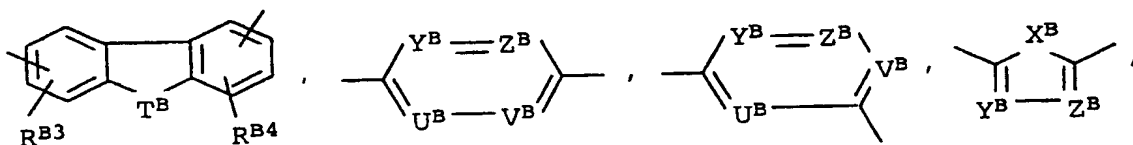
10



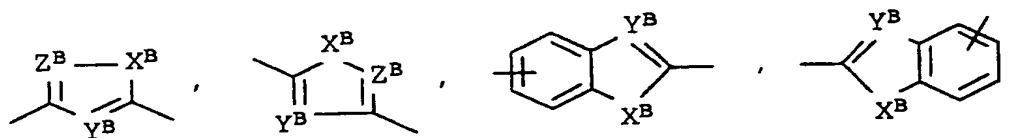
20



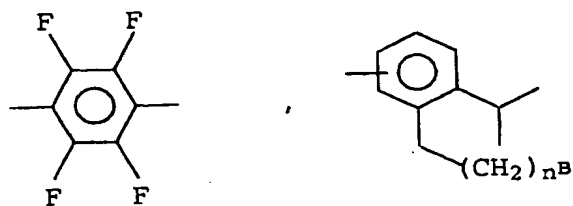
25



30



35



40

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann;

45

mit

$$n^B = 0, 1, 2;$$

$$p^B = 0, 1, 2;$$

$q^B = 1, 2, 3;$

5 R^{B1} gleich H (nur für L^{B2}), C_{1-6} -Alkyl (nur für L^{B2}), C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, C_{0-3} -Alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl, OH, OCH_3 ;

R^{B2} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;

10 $R^{B2'}$ gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, C_{0-3} -Alkyl- C_{3-8} -Cycloalkyl;

15 R^{B3} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, $R^{B5}OCO$ (R^{B5} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl), $R^{B6}-O$ (R^{B6} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;

R^{B4} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $R^{B6}-O$, Cl, Br, F, CF_3 ;

20 T^B gleich CH_2 , O, S, NH, N- C_{1-6} -Alkyl;

X^B gleich O, S, NH, N- C_{1-6} -Alkyl;

25 Y^B gleich $=CH-$, $\begin{array}{c} | \\ =C-C_{1-6}-Alkyl \end{array}$, $=N-$, $\begin{array}{c} | \\ =C-Cl \end{array}$;

Z^B gleich $=CH-$, $\begin{array}{c} | \\ =C-C_{1-6}-Alkyl \end{array}$, $=N-$, $\begin{array}{c} | \\ =C-Cl \end{array}$;

U^B gleich $=CH-$, $\begin{array}{c} | \\ =C-C_{1-6}-Alkyl \end{array}$, $=N-$, $\begin{array}{c} | \\ =C-O-C_{1-3}-Alkyl \end{array}$;

30 V^B gleich $=CH-$, $\begin{array}{c} | \\ =C-C_{1-6}-Alkyl \end{array}$, $=N-$, $\begin{array}{c} | \\ =C-O-C_{1-3}-Alkyl \end{array}$.

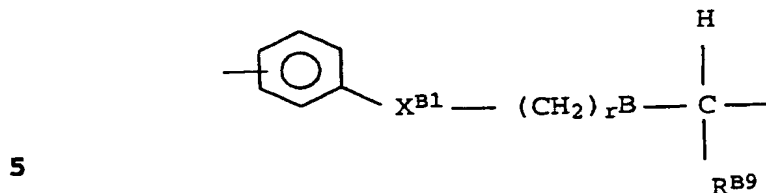
R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

35 M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH_2 , CH_2-CH_2 , CH_2-O , $O-CH_2$, CH_2-S , $S-CH_2$, CO, SO_2 , $CH=CH$, $C\equiv C$;

B kann weiterhin stehen für

40

45

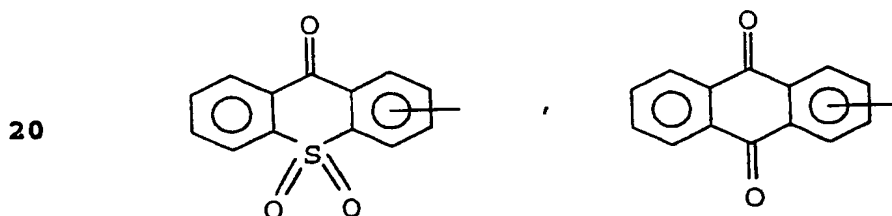


mit $\text{X}^{\text{B}1}$ gleich eine Bindung, O, S oder $\text{---} \text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ || \end{matrix} \text{---}$;

10 mit r^{B} gleich 0, 1, 2, 3;

mit RB^9 gleich H, C_{1-3} -alkyl;

15 A-B kann stehen für

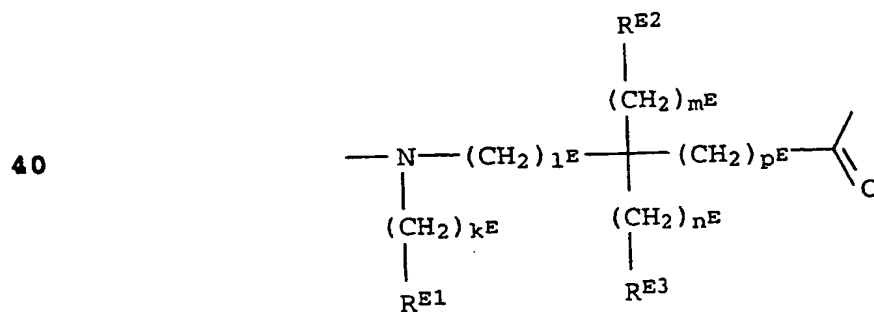


25 D steht für eine Einfach-Bindung bzw. für CO, OCO, $\text{NR}^{\text{D}1}\text{---CO}$ ($\text{R}^{\text{D}1}$ gleich H, C_{1-4} -Alkyl, C_{0-3} -Alkyl-aryl), SO_2 , $\text{NR}^{\text{D}1}\text{SO}_2$;

B-D kann stehen für



35 E steht für eine Einfach-Bindung oder für



45

$k^{\text{E}} = 0, 1, 2;$

$l^{\text{E}} = 0, 1, 2;$

$m^E = 0, 1, 2, 3;$

$n^E = 0, 1, 2;$

$p^E = 0, 1, 2;$

5 R^{E1} bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, C₃₋₈-Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br tragen können;

10

R^{E1} bedeutet weiterhin $R^{E4}OCO-CH_2$ (R^{E4} gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl);

15

R^{E2} bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br tragen können, CH(CH₃)OH, CH(CF₃)₂;

20

R^{E3} bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br tragen können;

25

R^{E2} und R^{B1} können zusammen auch eine Brücke mit (CH₂)₀₋₄, CH=CH, CH₂-CH=CH, CH=CH-CH₂-Gruppen bilden;

30

die unter R^{E1} und R^{E2} genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter R^{E2} und R^{E3} genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;

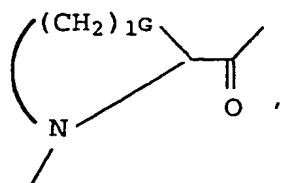
35

R^{E2} steht weiterhin für CORE^{E5} (R^{E5} gleich OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₃-Alkylaryl);

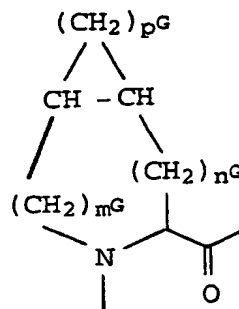
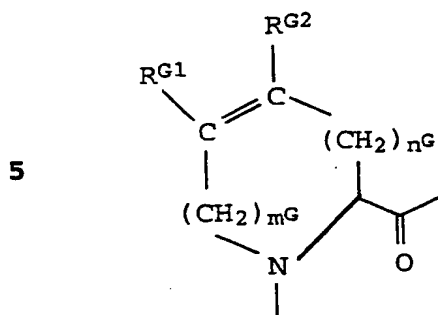
E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

40 G bedeutet

45



mit $1^G = 2, 3, 4$ und 5 ,
wobei eine CH₂-Gruppe des Rings durch
O, S, NH, CHF, CF₂, CH(C₁₋₃-Alkyl) er-
setzt sein kann



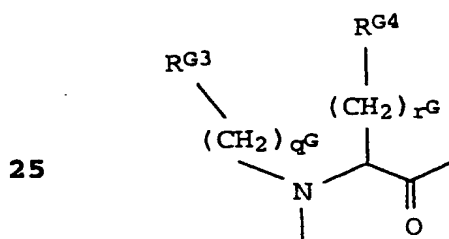
```

10      mit
      mG = 0, 1, 2;
      nG = 0, 1, 2;
      pG = 1 oder 3;
      RG1 H;
15      RG2 H;

```

R^{G1} und R^{G2} können zusammen auch eine CH=CH-CH=CH-Kette bilden;

20 weiterhin steht G für



```

30      mit
      qG  0, 1, 2;
      rG  0, 1, 2;

```

RG3 H, C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl;

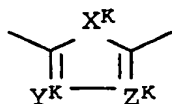
RG4 H, C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl;

K bedeutet

40 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n^{\text{K}}}-\text{Q}^{\text{K}}$ mit

$$n^K = 1, 2;$$

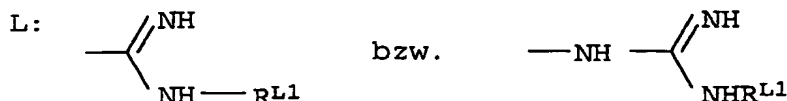
45

Q^K gleich

5 X^K gleich O, S, NH, N-C₁₋₆-Alkyl;

Y^K gleich =CH-, $\begin{array}{c} | \\ =C-C_{1-3}-Alkyl \end{array}$, =N-, $\begin{array}{c} | \\ =C-Cl \end{array}$;

10 Z^K gleich =CH-, $\begin{array}{c} | \\ =C-C_{1-3}-Alkyl \end{array}$, =N-, $\begin{array}{c} | \\ =C-Cl \end{array}$;



15

mit

RL¹ gleich H, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-(CH₂)₀₋₃-Phenyl,
CO-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₅-Alkylaryl.

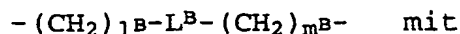
20

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomere, pharmakologisch verträglichen Salze und Prodrugs, wobei gilt:

A steht für

25 H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl), RA⁴CONRA², RA⁴CONRA², (RA⁴ ist
30 gleich C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkylaryl), RA¹O, Phenoxy, RA²RA³N, HO-SO₂, RA²RA³N-SO₂, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P, NO₂, RA¹-N(OH)-CO-; RA¹RA²NCONRA³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Br, CH₃, CF₃, OCH₃, NO₂ substituiert sein
35 kann;

B steht für

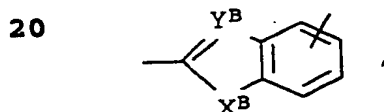
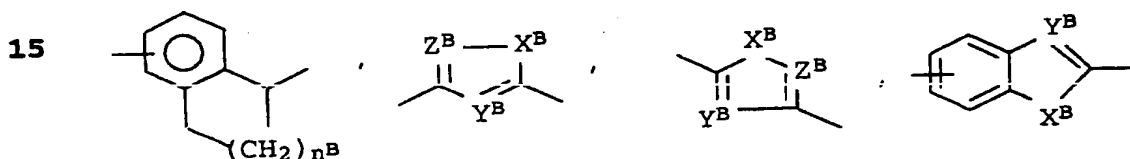
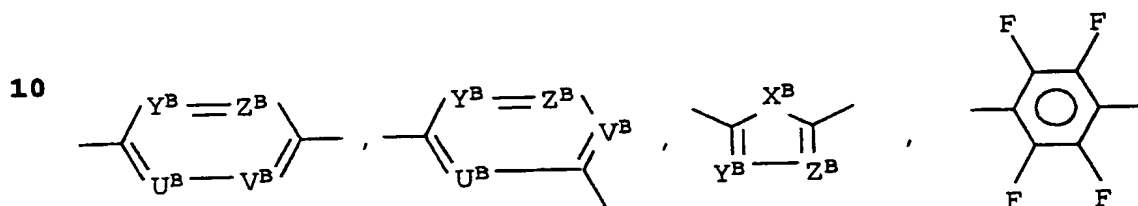
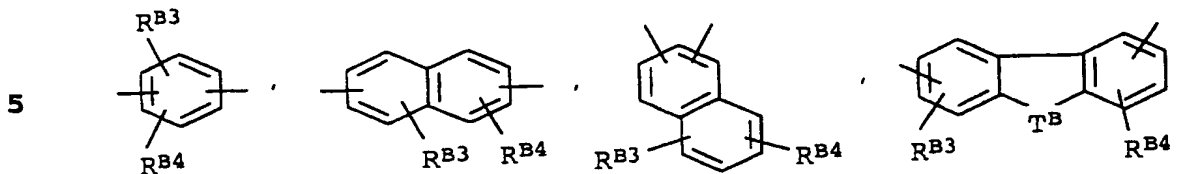


40

1^B = 0, 1, 2, 3;

m^B = 0, 1, 2, 3, 4, 5;

45

L^B gleich

25 wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH₃, CF₃, F, Cl, Br substituiert sein kann, oder mit R⁸OOC- (R⁸ gleich H, C₁₋₃-alkyl) substituiert sein kann;

30 R^{B3} gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl, R^{B5}OCO (R^{B5} gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), R^{B6}-O (R^{B6} gleich H, C₁₋₆-Alkyl), F, Cl, Br, NO₂, CF₃;

R^{B4} gleich H, C₁₋₆-Alkyl, R^{B6}-O, Cl, Br, F, CF₃;

35 T^B gleich CH₂, O, S, NH, N-C₁₋₆-Alkyl;

X^B gleich O, S, NH, N-C₁₋₆-Alkyl;

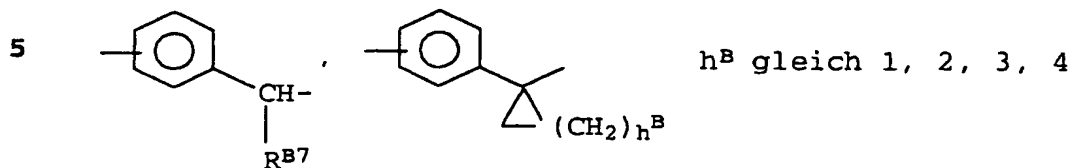
40 Y^B gleich =CH-, =N-, =C-Cl;

Z^B gleich =CH-, =N-, =C-Cl;

45 U^B gleich =CH-, =N-;

v^B gleich $=CH-$, $=N-$;

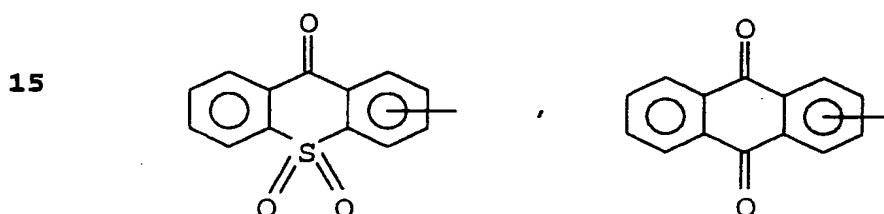
B kann weiterhin stehen für



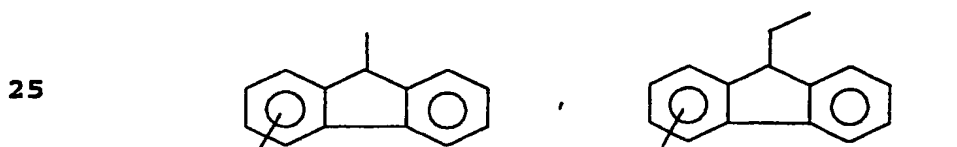
(R^{B7} gleich C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl)

10

A-B kann stehen für

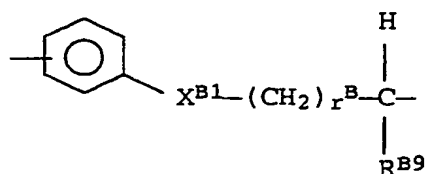


20 B kann weiterhin stehen für
-adamantyl(1)-, adamantyl(2)-, -adamantyl(1)- CH_2 -,
adamantyl(2)- CH_2 ,



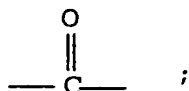
B kann weiterhin stehen für

30



mit X^{B1} gleich einer Bindung O, S, oder

40



mit r^B gleich 0, 1, 2, 3;

45 mit R^{B9} gleich H, C_{1-3} -alkyl;

D steht für eine Einfach-Bindung bzw.

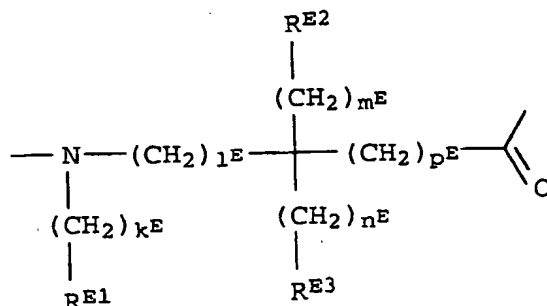
180

für $-NR^{D1}-CO$ (R^{D1} gleich H, C_{1-4} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl),
 $-NR^{D1}SO_2$;

E steht für eine Einfach-Bindung oder für

5

10



15

mit

 $k^E = 0, 1, 2;$
 $l^E = 0, 1, 2;$
 $m^E = 0, 1, 2, 3;$
 $n^E = 0, 1, 2;$

20

 $p^E = 0, 1, 2;$

25

$RE1$ bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Pyridyl, Thienyl, C_{3-8} -Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br tragen können;

30

$RE1$ bedeutet weiterhin $RE^4OCO-CH_2$ (RE^4 gleich H, C_{1-12} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl);

35

$RE2$ bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alky, F, Cl, Br tragen können, $CH(CH_3)OH$, $CH(CF_3)_2$;

40

$RE3$ bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br tragen können;

$RE2$ und $RE1$ können zusammen auch eine Brücke mit $(CH_2)_{0-4}$, $CH=CH$, $CH_2-CH=CH$, $CH=CH-CH_2$ -Gruppen bilden;

45

181

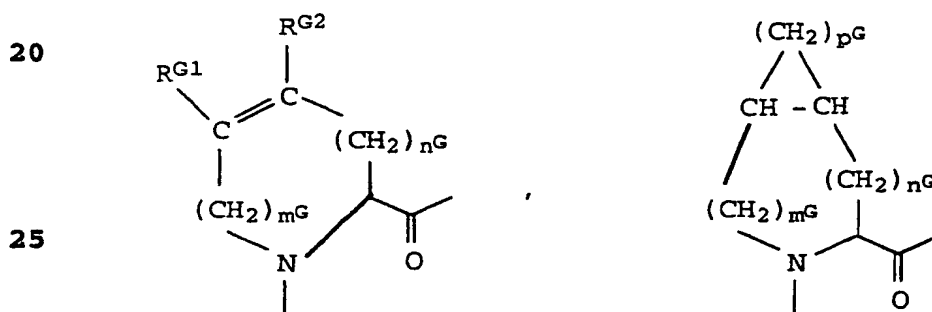
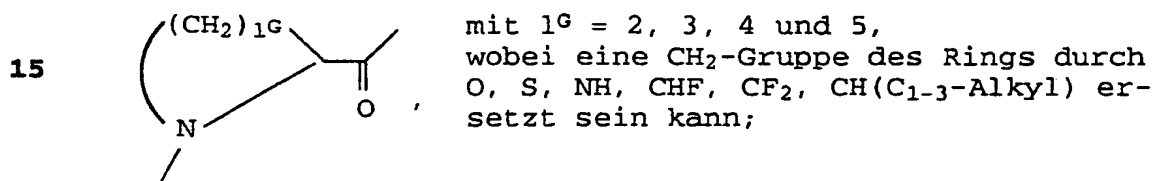
die unter RE^1 und RE^2 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter RE^2 und RE^3 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;

5

RE^2 steht weiterhin für $CORE^5$ (RE^5 gleich OH, O- C_{1-6} -Alkyl, OC $_{1-3}$ -Alkylaryl);

10 E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

G bedeutet



mit

30

$m^G = 0, 1, 2$;
 $n^G = 0, 1, 2$;
 $p^G = 1$ oder 3 ;

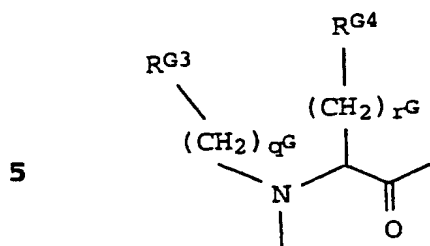
35 RG^1 H;

RG^2 H;

40 RG^1 und RG^2 können zusammen auch eine $CH=CH-CH=CH$ -Kette bilden;

weiterhin steht G für

45



mit

10

q^G 0, 1, 2;

r^G 0, 1, 2;

RG^3 H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 -8-Cycloalkyl;

15

RG^4 H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 -8-Cycloalkyl, Phenyl;

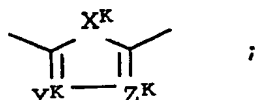
K bedeutet

20

$NH-(CH_2)_{n^K}-Q^K$ mit

$n^K = 1, 2$;

25 Q^K gleich



X^K gleich O, S, NH, $N-C_1$ -6-Alkyl;

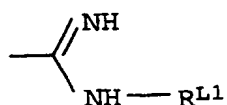
30

Y^K gleich $=CH-$, $=C-C_1$ -6-Alkyl, $=N-$, $=C-Cl$;

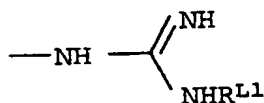
Z^K gleich $=CH-$, $=C-C_1$ -6-Alkyl, $=N-$, $=C-Cl$;

35

L:



bzw.



40

mit

RL^1 gleich -H, -OH, -O- C_1 -6-Alkyl, -O-(CH_2) $_0$ -3-Phenyl,
-CO- C_1 -6-Alkyl, -CO $_2$ - C_1 -6-Alkyl, CO $_2$ - C_1 -3-Alkylaryl.

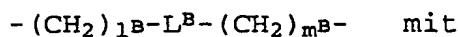
45

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomere, pharmakologisch verträglichen Salze und Prodrugs, wobei gilt:

A steht für

- 5 H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H-, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl); RA⁴CONRA² (RA⁴ gleich
10 C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkylaryl), RA⁴CONRA², RA¹O, RA²RA³N, HO-SO₂-, Phenoxy, RA²RA³N-SO₂, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P-, NO₂, RA¹-N(OH)-CO-, RA¹RA²NCONRA³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, CF₃, CH₃, OCH₃, NO₂ substituiert
15 sein kann;

B steht für

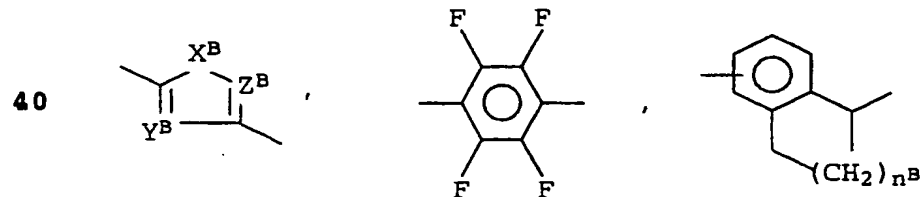
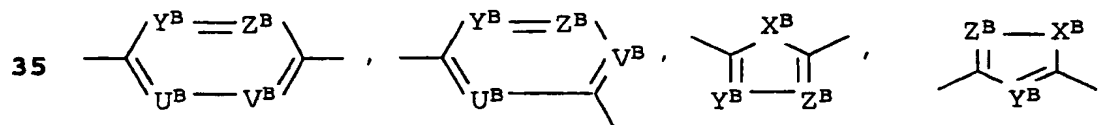
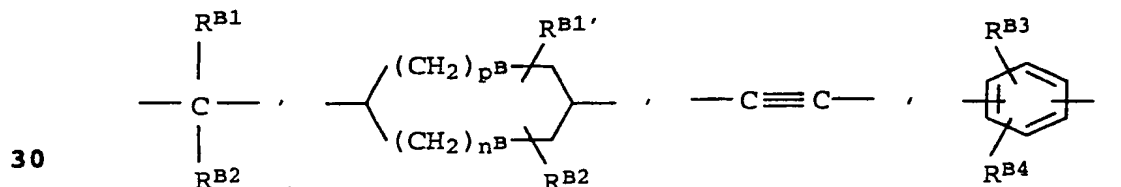


20

$$1^B = 0, 1, 2, 3;$$

$$m^B = 0, 1, 2;$$

25 L^B gleich



- 45 wobei in den vorgenannten Ringsystem jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH₃, CF₃, Br, Cl, F substituiert

tuiert sein kann, oder mit R^8OOC- (R^8 gleich H, C_{1-3} -alkyl) substituiert sein kann;

mit

5

$n^B = 0, 1, 2;$

$p^B = 0, 1, 2;$

10

R^{B1} gleich C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, C_{0-3} -Alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl, OH, OCH_3 ;

R^{B2} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;

15

R^{B3} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;
 $R^{B5}OCO$ (R^{B5} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl), $R^{B6}-O$
 (R^{B6} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;

R^{B4} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $R^{B6}-O$, Cl, Br, F, CF_3 ;

20

$R^{B1'}$ gleich H, C_{1-6} -alkyl, C_{0-3} -alkylaryl, C_{0-3} -alkylheteroaryl,
 C_{0-3} -alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl;

R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

25

X^B gleich O, S, NH, N- C_{1-6} -Alkyl;

Y^B gleich =CH-, =N-,

30

Z^B gleich =CH-, =N-;

U^B gleich =CH-, =N-;

V^B gleich =CH-, =N-;

35

B steht weiterhin für
 $-(CH_2)_{1^B}-L^B-M^B-L^B-(CH_2)_{m^B}$, wobei
 1^B und m^B oben angegebene Bedeutung besitzen und die bei-
 den Gruppen L^B unabhängig voneinander für die unter
 L^B genannten Reste stehen;

40

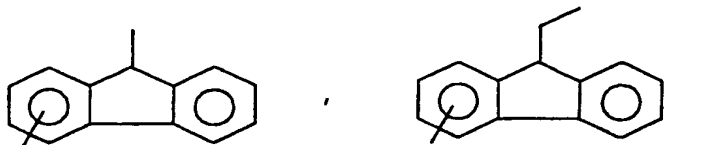
M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH_2 , CH_2-CH_2 , CH_2-O ,
 $O-CH_2$, CH_2-S , $S-CH_2$, CO, SO_2 , $CH=CH$, $C\equiv C$;

45

B steht weiterhin für
 $-adamantyl(1)-CH_2-$, $-adamantyl(2)-CH_2-$, $-adamantyl(1)-$,
 $-adamantyl(2)-$,

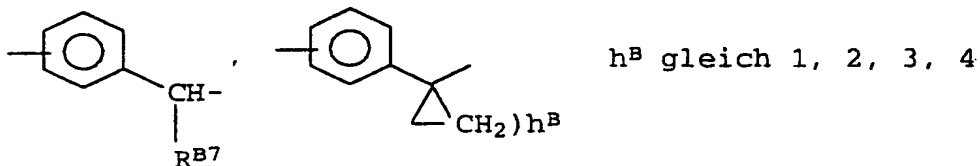
185

5



B kann weiterhin stehen für

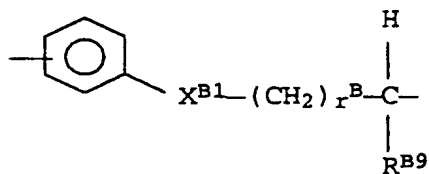
10

 h^B gleich 1, 2, 3, 4 $(R^{B7}$ gleich C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl)

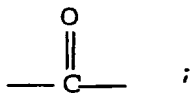
15

B kann weiterhin stehen für

20



25

mit X^{B1} gleich einer Bindung, O, S, oder

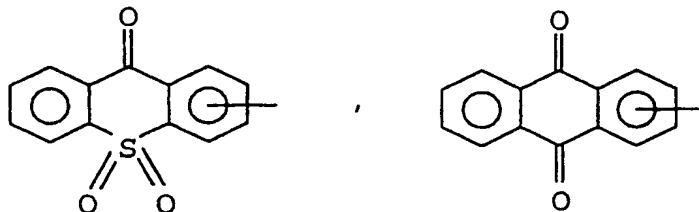
30

mit r^B gleich 0, 1, 2, 3;mit R^{B9} gleich H, C_{1-3} -alkyl;

35

A-B kann stehen für

40



D steht für eine Einfach-Bindung bzw.

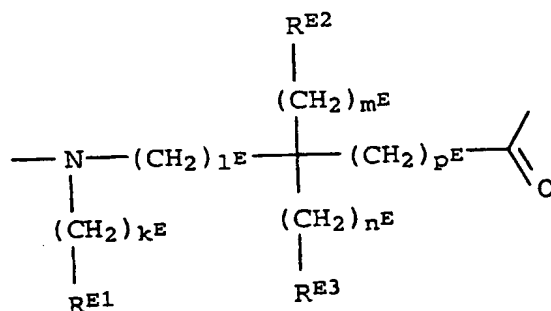
für CO, OCO, NR^{D1} -CO (R^{D1} gleich H, C_{1-4} -Alkyl, C_{0-3} -Alkyl-aryl), SO_2 , $NR^{D1}SO_2$;

45

E für

5

10



mit

15

$k^E = 0, 1;$

$l^E = 0, 1;$

$m^E = 0, 1;$

$n^E = 0, 1;$

$p^E = 0, 1;$

20

RE^1 bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Pyridyl, Thienyl, C₃₋₈-Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring;

RE^1 bedeutet weiterhin $\text{RE}^4\text{OCO-CH}_2$ (RE^4 gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl);

25

RE^2 bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br tragen können, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$;

30

RE^3 bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl;

35

RE^2 und RE^1 können zusammen auch eine Brücke mit $(\text{CH}_2)_{0-4}$, CH=CH , $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$, CH=CH-CH_2 -Gruppen bilden;

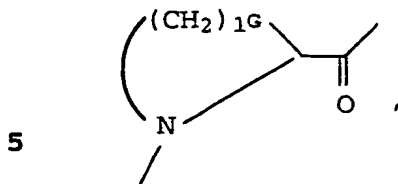
40

die unter RE^1 und RE^2 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter RE^2 und RE^3 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;

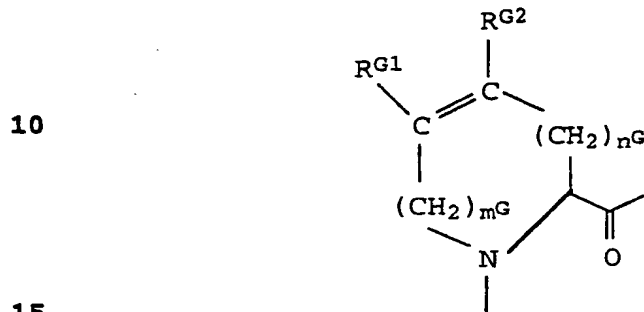
E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

45

G bedeutet



mit $1^G = 2, 3, 4$, wobei eine CH_2 -Gruppe
des Rings durch O, S, CF_2 ,
 CHF , $\text{CH}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})$ ersetzt sein kann;



mit

$m^G = 0, 1, 2;$

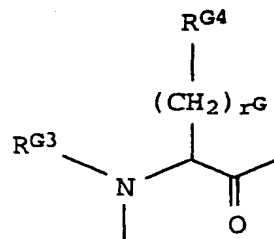
$n^G = 0, 1, 2;$

20

$\text{RG}^1, \text{RG}^2 = \text{H};$

weiterhin steht G für

25



mit r^G gleich 0, 1;

RG^3 H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-8-Cycloalkyl}$;

35

RG^4 H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-8-Cycloalkyl}$, Phenyl;

K bedeutet

40

$\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n^K}\text{-Q}^K$ mit

$n^K = 1, 2;$

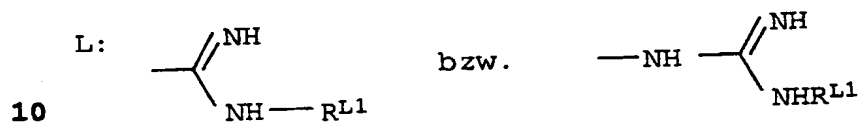
45 Q^K gleich



X^K gleich O, S;

Y^K gleich $=CH-$, $\begin{array}{c} | \\ =C-C_{1-3}-Alkyl, =N-; \end{array}$

5 Z^K gleich $=CH-$, $\begin{array}{c} | \\ =C-C_{1-3}-Alkyl, =N-; \end{array}$



mit

15 R^{L1} gleich H, OH, O- C_{1-6} -Alkyl, O- $(CH_2)_{0-3}$ -Phenyl, CO- C_{1-6} -Alkyl, CO₂- C_{1-6} -Alkyl, CO₂- C_{1-3} -Alkylaryl.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomere, pharmakologisch verträglichen Salze und Prodrugs, wobei gilt:

20 A steht für
H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl-SO₂, RA^1OCO (RA^1 gleich H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl), RA^2RA^3NCO (RA^2 gleich H-, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl; RA^3 gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl); $RA^4OCONRA^2$ (RA^4 gleich C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -alkylaryl), RA^4CONRA^2 , RA^1O , RA^2RA^3N ,
25 $HO-SO_2-$, Phenoxy, $RA^2RA^3N-SO_2$, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H_2O_3P- , NO_2 , $RA^1-N(OH)-CO-$, $RA^1RA^2NCONRA^3$, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus
30 der Gruppe F, Cl, Br, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , NO_2 substituiert sein kann;

B steht für

35 $-(CH_2)_{1^B}-L^B-(CH_2)_{m^B}-$ mit

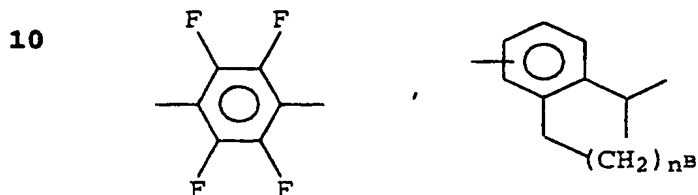
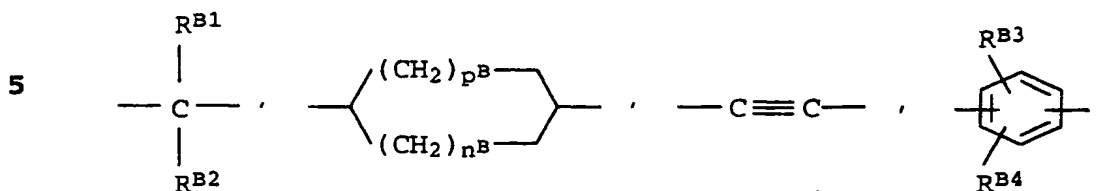
$1^B = 0, 1, 2;$

$m^B = 0, 1, 2;$

40

45

L^B gleich



15

wobei in den vorgenannten Ringsystem jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH₃, CF₃, Br, Cl, F substituiert sein kann, oder mit R⁸OOC- (R⁸ gleich H, C₁₋₃-alkyl) substituiert sein kann;

20

mit

25

n^B = 0, 1;

p^B = 0, 1;

RB¹ gleich C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl, C₀₋₃-Alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, OH, OCH₃;

30

RB² gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl;

RB³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl;

RB⁵OCO (RB⁵ gleich H, C₁₋₆-Alkyl), RB⁶-O (RB⁶ gleich H, C₁₋₆-Alkyl), F, Cl, Br, NO₂, CF₃;

35

RB⁴ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, RB⁶-O, Cl, Br, F, CF₃;

RB¹ und RB² können auch miteinander verbunden sein;

40

B steht weiterhin für

-(CH₂)_{l^B}-L^B-M^B-L^B-(CH₂)_{m^B}, wobei

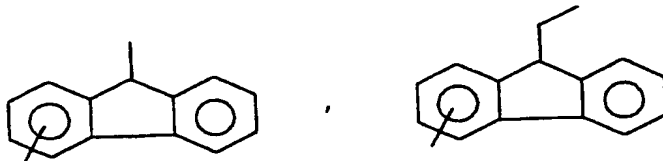
l^B und m^B oben angegebene Bedeutung besitzen und die beiden Gruppen L^B unabhängig voneinander für die unter L^B genannten Reste stehen;

45

190

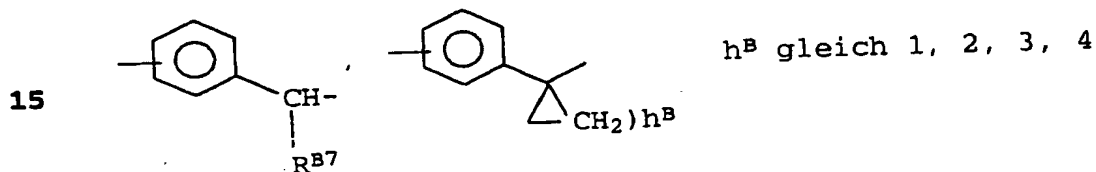
M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH₂, CH₂-CH₂, CH₂-O, O-CH₂, CH₂-S, S-CH₂, CH=CH, C≡C;

5 B steht weiterhin für
-adamantyl(1)-CH₂-, -adamantyl(2)-CH₂-,



10

B kann weiterhin stehen für

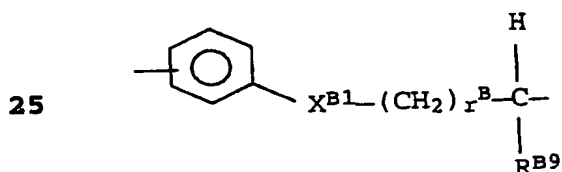


15

(R^{B7} gleich C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl)

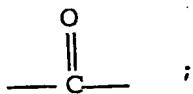
20

B kann weiterhin stehen für



25

30 mit X^{B1} gleich einer Bindung, O, S, oder



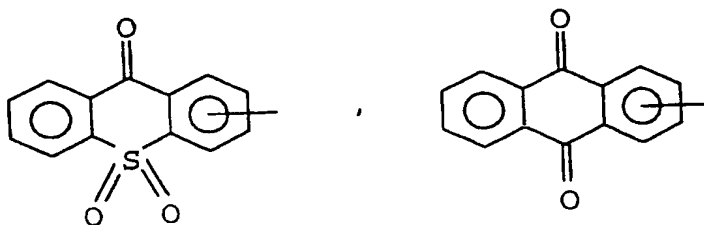
35

mit r^B gleich 0, 1, 2, 3;

mit R^{B9} gleich H, C₁₋₃-alkyl;

40

A-B kann stehen für



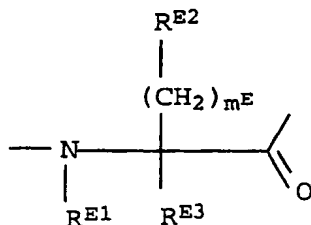
45

191

D steht für eine Einfach-Bindung bzw.
für CO, OCO, $\text{NR}^{\text{D1}}\text{-CO}$ (R^{D1} gleich H, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_{0-3}\text{-Alkyl-aryl}$), SO_2 , $\text{NR}^{\text{D1}}\text{SO}_2$;

5 E steht für

10



15 mit

$m^E = 0, 1, 2, 3$;

RE^1 bedeutet H, $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$;

20

RE^2 bedeutet H, $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei Substituenten der Gruppe $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, F tragen können, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$;

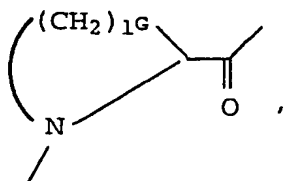
25 RE^3 bedeutet H;

die unter RE^1 und RE^2 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein;

30 E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

G bedeutet

35



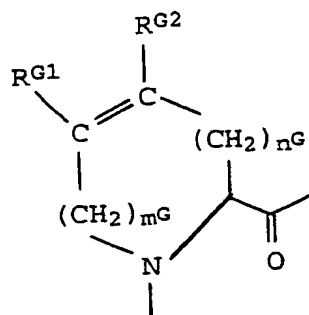
mit $1^G = 2, 3$, wobei eine CH_2 -Gruppe des Rings durch S, CHCH_3 ersetzt sein kann;

40

45

192

5



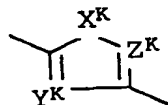
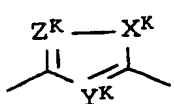
10 mit

 $m^G = 1;$ $n^G = 0;$ 15 $RG1, RG2 = H;$

K bedeutet

 $NH-(CH_2)_{n^K}-Q^K$ mit

20

 $n^K = 1;$ Q^K gleich

25

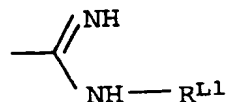
 X^K gleich S; Y^K gleich $=CH-$, $=N-$;

30

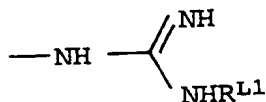
 Z^K gleich $=CH-$, $=N-$;

35

L:



bzw.



mit

40

 $RL1$ gleich H, OH, $CO-C_{1-6}$ -Alkyl, CO_2-C_{1-6} -Alkyl, CO_2-C_{1-3} -Alkylaryl.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomere, pharmakologisch verträglichen Salze und Prodrugs, wobei gilt:

45

A steht für

193

H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H-, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl); RA⁴CONRA² (RA⁴ gleich C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkylaryl), RA⁴CONRA², RA¹O, RA²RA³N, HO-SO₂-, Phenoxy, RA²RA³N-SO₂, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P-, NO₂, RA¹-N(OH)-CO-, RA¹RA²NCONRA³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, CF₃, CH₃, OCH₃, NO₂ substituiert sein kann;

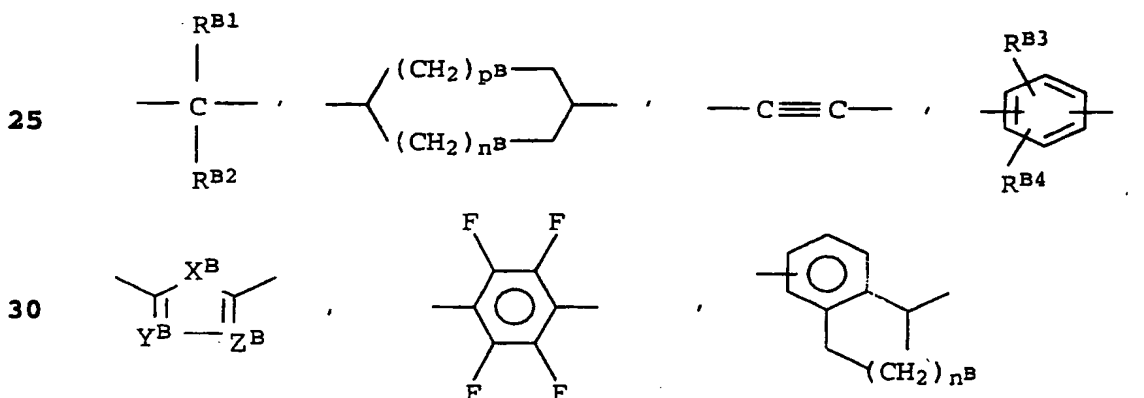
B steht für

15 $-(CH_2)_{1^B}-L^B-(CH_2)_{m^B}-$ mit

$$1^B = 0, 1;$$

$$m^B = 0, 1, 2;$$

20 L^B gleich



35 wobei in den vorgenannten Ringsystem jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH₃, CF₃, Br, Cl, F substituiert sein kann, oder mit R⁸OOC- (R⁸ gleich H, C₁₋₃-alkyl) substituiert sein kann;

40 mit

$$n^B = 0, 1;$$

$$p^B = 0, 1;$$

45 R^{B1} gleich C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl, C₀₋₃-Alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, OH, OCH₃;

R^{B2} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;

R^{B3} gleich H, C_{1-6} -Alkyl;
 $R^{B5}OCO$ (R^{B5} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), $R^{B6}-O$ (R^{B6} gleich H,
 C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;

R^{B4} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $R^{B6}-O$, Cl, Br, F, CF_3 ;

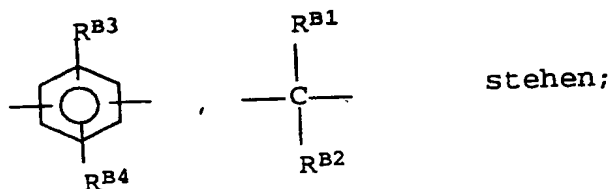
R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

X^B gleich O, S;

Y^B gleich $=CH-$, $=N-$;

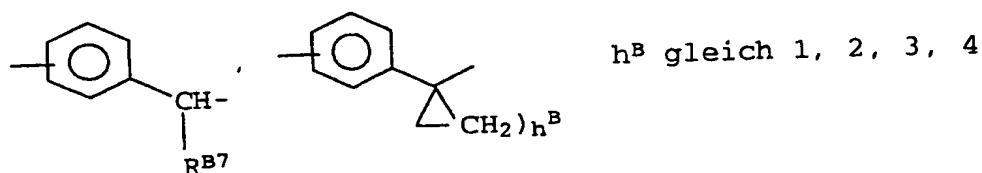
Z^B gleich $=CH-$, $=N-$;

B steht weiterhin für
 $-(CH_2)_{1^B}-L^B-M^B-L^B-(CH_2)_{m^B}$, wobei
 1^B und m^B oben angegebene Bedeutung besitzen und die bei-
den Gruppen L^B unabhängig voneinander für die unter
 L^B genannten Reste $-C\equiv C-$,



M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, CH_2-S , $S-CH_2$, CO, SO_2 , CH_2-O ;

B kann weiterhin stehen für



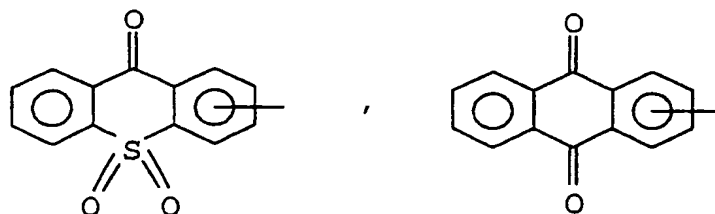
(R^{B7} gleich C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl)

B kann weiterhin stehen für Fluorenyl(1)-, Adamantyl(1)-,
Adamantyl(1)- CH_2-

A-B kann stehen für Pyridyl(2)- CH_2- , Benzthienyl(2)-, Benz-
thienyl(3)-,

195

5

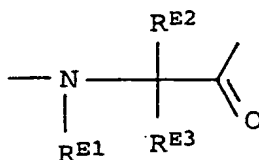


D steht für eine Einfach-Bindung bzw.
für CO, SO₂;

10

E steht für

15



mit

20

RE¹ bedeutet H, CH₃;

RE² bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Thienyl,
CH(CH₃)OH, CH(CF₃)₂;

25

RE³ bedeutet H;

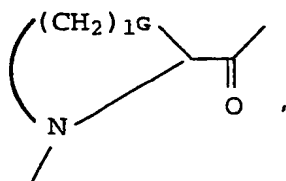
die unter RE¹ und RE² genannten Gruppen können über eine
Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter RE²
und RE³ genannten Gruppen können über eine Bindung mit-
einander verbunden sein;

30

E kann auch stehen für D-Lys, D-Orn, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

35 G bedeutet

40

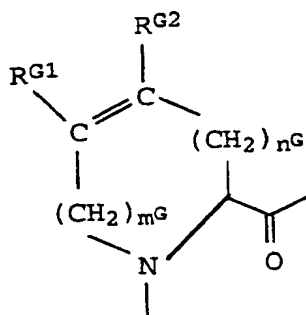


mit 1^G = 2, 3, wobei eine CH₂-Gruppe des
Rings durch CHCH₃ ersetzt sein kann;

45

196

5



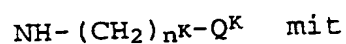
10 mit

$$m^G = 1;$$

$$n^G = 0;$$

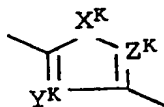
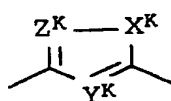
15 RG¹, RG² = H;

K bedeutet

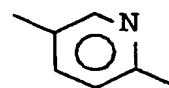


20

$$n^K = 1;$$

Q^K gleich

;

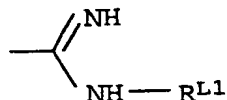


25

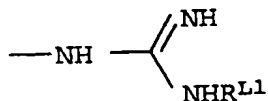
X^K gleich S;30 Y^K gleich =CH-, =N-;Z^K gleich =CH-, =N-;

35

L:



bzw.



mit

40

RL¹ gleich H, OH.

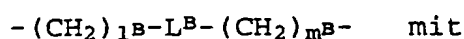
9. Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomere, pharmakologisch verträglichen Salze und Prodrugs, wobei gilt:

45

A steht für

H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl), RA⁴OCONRA², RA⁴CONRA² (RA⁴ gleich C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkylaryl), RA¹O, Phenoxy, RA²RA³N, HO-SO₂, RA²RA³N-SO₂, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P, NO₂, RA¹-N(OH)-CO, RA¹RA²NCONRA³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, OCH₃, CH₃, CF₃, NO₂ substituiert sein kann;

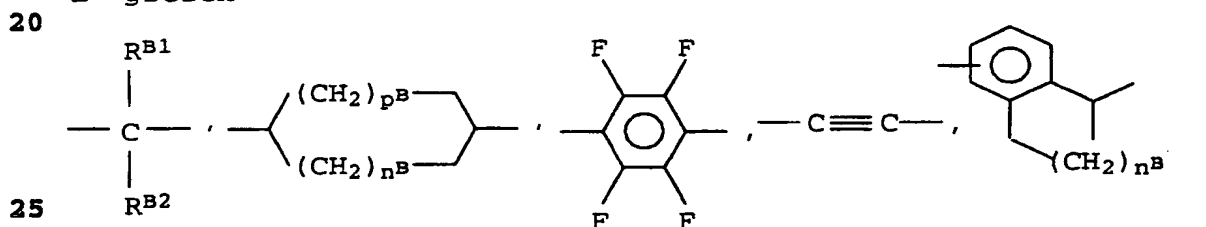
B steht für



$$1^B = 0, 1, 2;$$

$$m^B = 0, 1, 2;$$

L^B gleich



wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH₃, CF₃, Br, Cl, F substituiert sein kann, oder mit R⁸OOC- (R⁸ gleich H, C₁₋₃alkyl) substituiert sein kann;

mit

$$n^B = 0, 1, 2;$$

$$p^B = 0, 1, 2;$$

RB¹ gleich C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl, C₀₋₃-Alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, OH, OCH₃;

RB² gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl.

RB¹ und RB² können auch miteinander verbunden sein;

198

B steht weiterhin für -adamantyl(1)-CH₂-,
-adamantyl(2)-CH₂-,

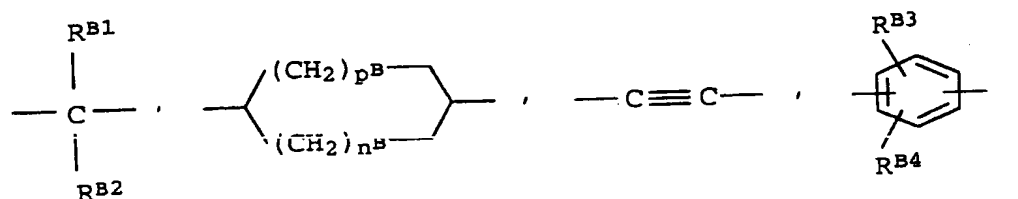
5



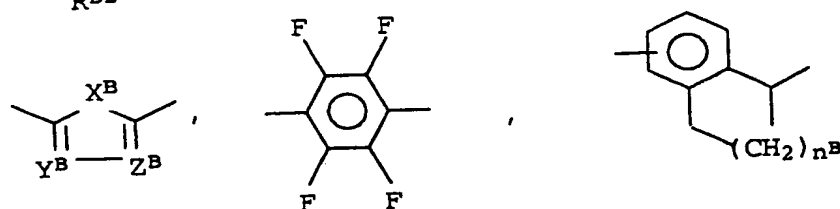
10

B steht weiterhin für -(CH₂)_{1^B}-L^{B1}-M^B-L^{B2}-(CH₂)_{m^B}-, wobei 1^B
und m^B obenangegebene Bedeutung besitzen und die beiden
Gruppen L^{B1} und L^{B2} unabhängig voneinander für folgende
Reste stehen:

15



20



25

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring
ankondensiert sein kann;
mit

30

n^B = 0, 1, 2;
p^B = 0, 1, 2;

RB¹ gleich H (nur für L^{B2}), C₁₋₆-Alkyl (nur für L^{B2}),
C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl, C₀₋₃-Alkyl-
C₃₋₈-cycloalkyl, OH, OCH₃;

35

RB² gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl;

40

RB³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, RB⁵OCO (RB⁵
gleich H, C₁₋₆-Alkyl), RB⁶-O (RB⁶ gleich H,
C₁₋₆-Alkyl), F, Cl, Br, NO₂, CF₃;

RB⁴ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, RB⁶-O, Cl, Br, F, CF₃;

45

XB gleich O, S;

Y^B gleich $=CH-$, $=N-$;

Z^B gleich $=CH-$, $=N-$;

5

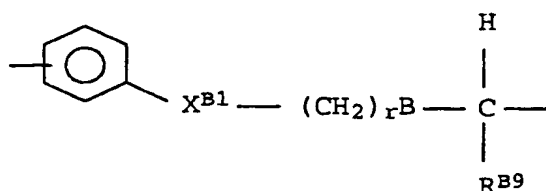
R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH_2 , CH_2-CH_2 , CH_2-O ,
O- CH_2 , CH_2-S , S- CH_2 , CO, SO_2 , $CH=CH$, $C\equiv C$;

10

B kann weiterhin stehen für

15



20

mit X^{B1} gleich eine Bindung O, S oder $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$;

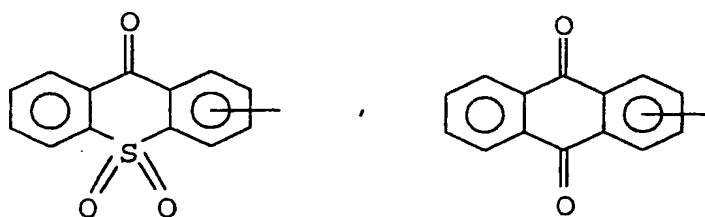
mit r^B gleich 0, 1, 2, 3;

mit R^{B9} gleich H, C_{1-3} -alkyl;

25

A-B kann stehen für

30

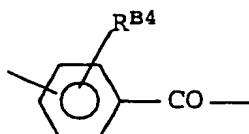


35 D

steht für eine Einfach-Bindung bzw.
für CO, OCO, $NR^{D1}-CO$ (R^{D1} gleich H, C_{1-4} -Alkyl, C_{0-3} -Alkyl-
aryl), SO_2 , $NR^{D1}SO_2$;

B-D kann stehen für

40

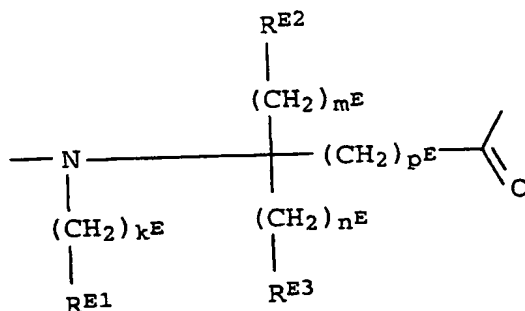


45

E steht für

200

5



10

 $k^E = 0, 1;$ $m^E = 0, 1;$ $n^E = 0, 1;$ $p^E = 0, 1;$

15

RE^1 bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, C₃₋₈-Cycloalkyl mit ankondensiertem Phenylring;

20

RE^2 bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, CH(CH₃)OH, CH(CF₃)₂;

RE^3 bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl;

25

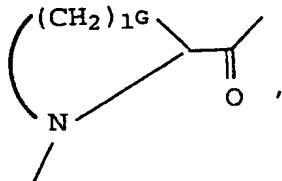
die unter RE^1 und RE^2 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein; auch die unter RE^2 und RE^3 genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verbunden sein;

30

E kann auch stehen für D-Asp, D-Glu, D-Lys, D-Orn, D-His, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

G bedeutet

35



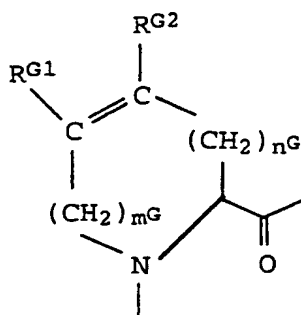
mit $l^G = 2, 3, 4$, wobei eine CH₂-Gruppe des Rings durch CHCH₃ ersetzt sein kann

40

45

201

5



10

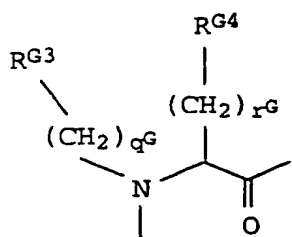
mit

 $m^G = 1;$ $n^G = 0, 1;$ $RG1 \text{ H};$ $RG2 \text{ H};$

15

weiterhin steht G für

20



25

mit

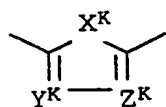
 $q^G = 0, 1;$ $r^G = 0, 1;$

30

 $RG3 \text{ H, C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl, C}_3\text{-8-Cycloalkyl};$ $RG4 \text{ H, C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl, C}_3\text{-8-Cycloalkyl, Phenyl};$

K bedeutet

35

 $NH-(CH_2)_{n^K}-Q^K \text{ mit}$ $n^K = 1;$ 40 Q^K gleich $X^K \text{ gleich O, S};$

45

γ^K gleich $=CH-$, $=N-$;

z^K gleich $=CH-$, $=N-$;

5



10

mit

$RL1$ gleich H, OH, CO-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CO₂-C₁₋₅-Alkylaryl.

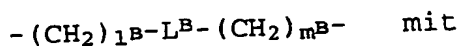
15

10. Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomere, pharmakologisch verträglichen Salze und Prodrugs, wobei gilt:

A steht für
 20 H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl-SO₂, RA¹OCO (RA¹ gleich H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-alkyl-C₃₋₈-cycloalkyl, C₁₋₃-Alkylaryl), RA²RA³NCO (RA² gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl, C₀₋₃-Alkylheteroaryl; RA³ gleich H, C₁₋₆-Alkyl, C₀₋₃-Alkylaryl), RA⁴OCONRA², RA⁴CONRA² (RA⁴ gleich C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-alkylaryl), RA¹O, Phenoxy, RA²RA³N, HO-SO₂, RA²RA³N-SO₂, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H₂O₃P, NO₂, RA¹-N(OH)-CO, RA¹RA²NCONRA³, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe F, Cl, Br, OCH₃, CH₃, CF₃, NO₂ substituiert sein kann;

30

B steht für



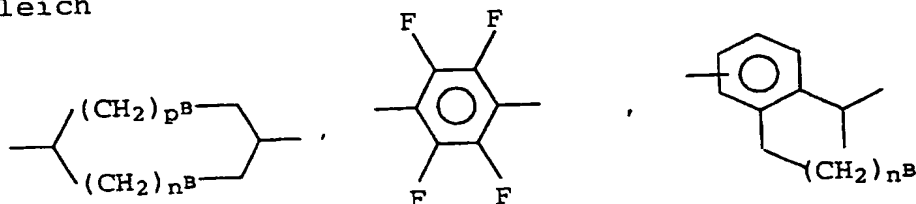
35

$1^B = 0, 1$;

$m^B = 0, 1, 2$;

L^B gleich

40



45

203

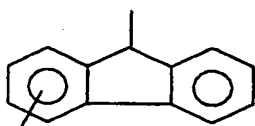
wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann, der mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe CH_3 , CF_3 , Br , Cl , F substituiert sein kann, oder mit R^8OOC -
 5 (R^8 gleich H , $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$) substituiert sein kann;

mit

10 $n^B = 0, 1$;
 $p^B = 0, 1$;

B steht weiterhin für -adamantyl(1)- CH_2 -,
 -adamantyl(2)- CH_2 -,

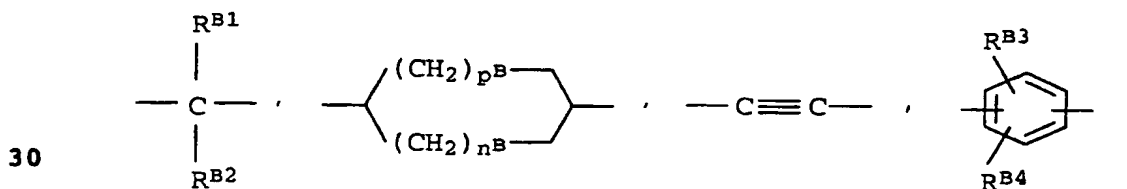
15



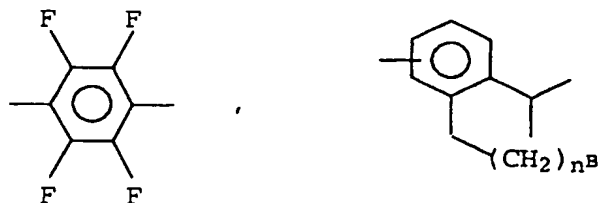
20

B steht weiterhin für $-(\text{CH}_2)_{1^B}-\text{L}^{B1}-\text{M}^B-\text{L}^{B2}-(\text{CH}_2)_{m^B}-$, wobei 1^B und m^B obenangegebene Bedeutung besitzen und die beiden Gruppen L^{B1} und L^{B2} unabhängig voneinander für folgende Reste stehen:

25



35



40

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann;
 mit

$n^B = 1$;
 $p^B = 0, 1$;

45

204

R^{B1} gleich H (nur für L^{B2}), C_{1-6} -Alkyl (nur für L^{B2}), C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl, C_{0-3} -Alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl, OH, OCH_3 ;

5 R^{B2} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl;

R^{B3} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $R^{B6}-O$ (R^{B6} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;

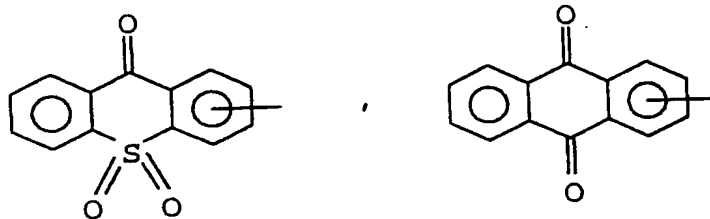
10 R^{B4} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $R^{B6}-O$, Cl, Br, F, CF_3 ;

R^{B1} und R^{B2} können auch miteinander verbunden sein;

15 M^B bedeutet Einfach-Bindung, O, S, CH_2 , CH_2-CH_2 , CH_2-O , $O-CH_2$, CH_2-S , $S-CH_2$, CO, SO_2 ;

A-B kann stehen für Pyridyl(2)- CH_2 -, Benzthienyl(2)-,

20

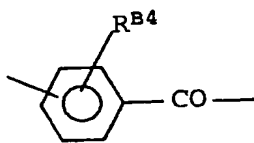


25

D steht für eine Einfach-Bindung bzw. für CO, SO_2 ;

B-D kann stehen für

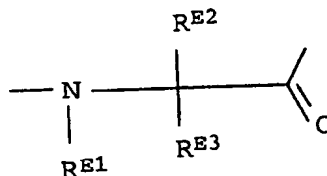
30



35

E steht für

40



45

$RE1$ bedeutet H;

205

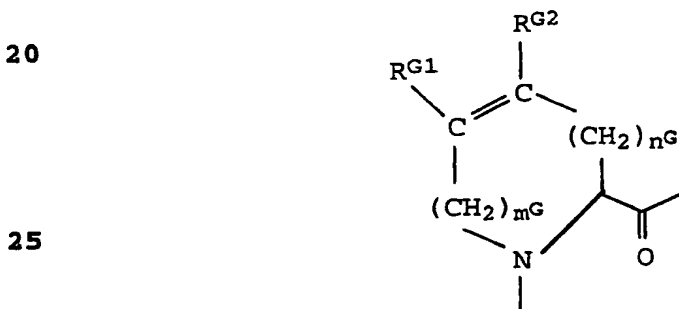
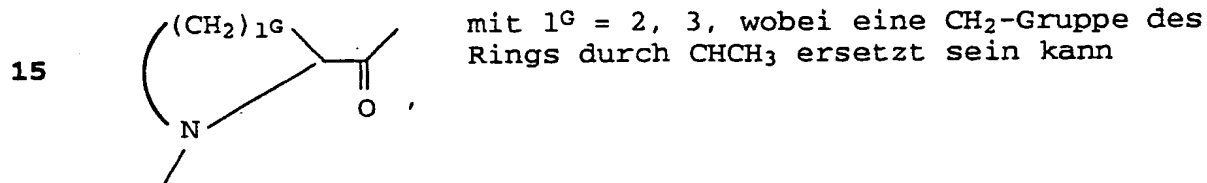
R^{E2} bedeutet H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, $CH(CH_3)OH$, $CH(CF_3)_2$;

5 R^{E3} bedeutet H;

die unter R^{E1} und R^{E2} genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein;

10 E kann auch stehen für D-Lys, D-Orn, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

G bedeutet



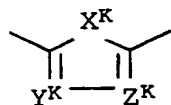
30 mit
 $m^G = 1$;
 $n^G = 0$;
 $RG1$ H;
 $RG2$ H;

K bedeutet

35 $NH-(CH_2)_{n^K}-Q^K$ mit

$n^K = 1$;

40 Q^K gleich



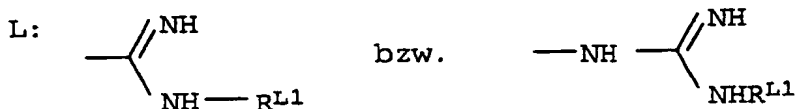
X^K gleich S;

45

Y^K gleich $=CH-$, $=N-$;

Z^K gleich $=CH-$, $=N-$;

5



10

mit

R^{L1} gleich H, OH.

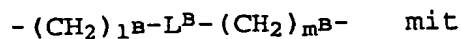
15 11. Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomere, pharmakologisch verträglichen Salze und Prodrugs, wobei gilt:

A steht für

20 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl- SO_2 , RA^1OCO (RA^1 gleich H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl, C_{1-3} -alkyl- C_{3-8} -cycloalkyl, C_{1-3} -Alkylaryl), RA^2RA^3NCO (RA^2 gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl, C_{0-3} -Alkylheteroaryl; RA^3 gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{0-3} -Alkylaryl), $RA^4OCONRA^2$, RA^4CONRA^2 , (RA^4 ist
25 gleich C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -alkylaryl), RA^1O , Phenoxy, RA^2RA^3N , $HO-SO_2$, $RA^2RA^3N-SO_2$, Cl, Br, F, Tetrazolyl, H_2O_3P , NO_2 , $RA^1-N(OH)-CO-$; $RA^1RA^2NCONRA^3$, wobei Aryl jeweils mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Br, CH_3 , CF_3 , OCH_3 , NO_2 substituiert sein kann;

30

B steht für



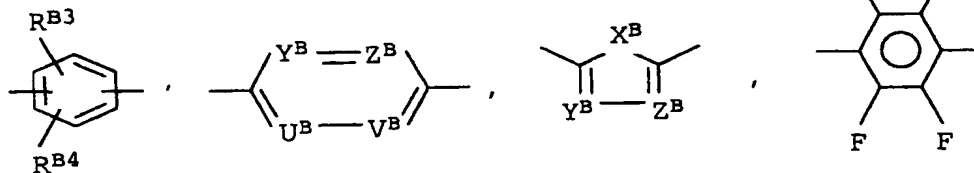
35

$1^B = 0, 1$;

$m^B = 0, 1, 2$;

L^B gleich

40



45

wobei in den vorgenannten Ringsystemen jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann;

- 5 R^{B3} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl, $R^{B5}OCO$ (R^{B5} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylaryl), $R^{B6}-O$ (R^{B6} gleich H, C_{1-6} -Alkyl), F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 ;

R^{B4} gleich H, C_{1-6} -Alkyl, $R^{B6}-O$, Cl, Br, F, CF_3 ;

- 10 X^B gleich O, S;

Y^B gleich $=CH-$, $=N-$;

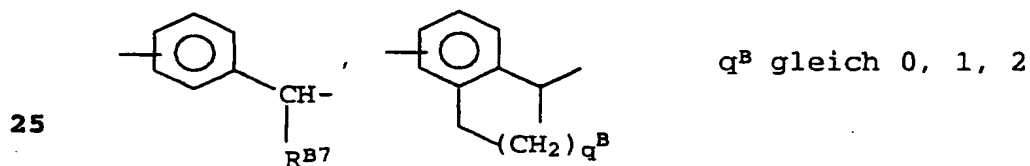
- 15 Z^B gleich $=CH-$, $=N-$;

U^B gleich $=CH-$, $=N-$;

V^B gleich $=CH-$, $=N-$;

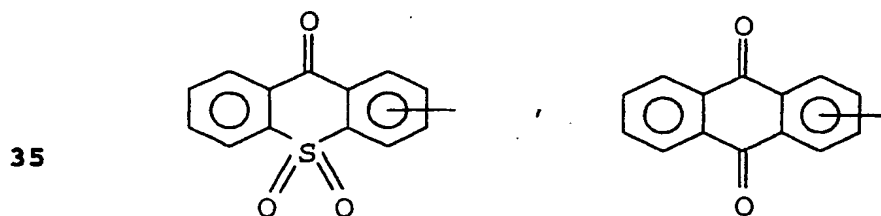
20

B kann weiterhin stehen für



(R^{B7} gleich C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl)

- 30 A-B kann stehen für



D steht für eine Einfach-Bindung

- 40 E steht für



mit

R^{E1} bedeutet H;

5 R^{E2} bedeutet H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, wobei die vorgenannten Reste bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe O-C₁₋₆-Alkyl, F tragen können, CH(CH₃)OH, CH(CF₃)₂;

10

R^{E3} bedeutet H;

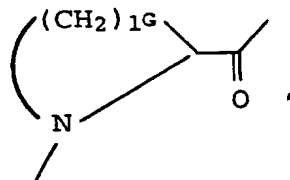
die unter R^{E1} und R^{E2} genannten Gruppen können über eine Bindung miteinander verknüpft sein;

15

E kann auch stehen für D-Lys, D-Orn, D-Dab, D-Dap, D-Arg;

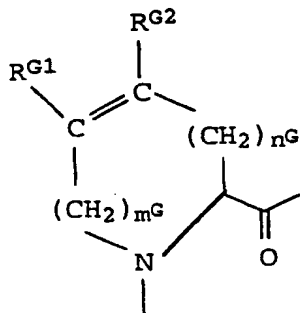
G bedeutet

20



mit 1^G = 2, 3, wobei eine CH₂-Gruppe des Rings durch CHCH₃ ersetzt sein kann;

25



30

35 mit

m^G = 1;

n^G = 0;

40

R^{G1} H;

R^{G2} H;

45

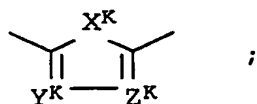
K bedeutet

$\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n^K}-\text{Q}^K$ mit

5 $n^K = 1$;

Q^K gleich

10



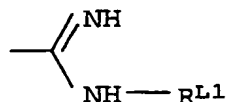
X^K gleich O, S;

15

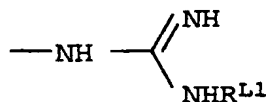
Y^K gleich $=\text{CH}-$, $=\text{N}-$;

Z^K gleich $=\text{CH}-$, $=\text{N}-$;

20 L:



bzw.



mit

25

$\text{R}^{\text{L}1}$ gleich $-\text{H}$, $-\text{OH}$.

12. Arzneimittel enthaltend neben üblichen Trägern und Hilfsstoffen Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 3 bis 11.

13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 3 bis 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, die durch teilweise oder vollständige Inhibition von $\text{C}_{1\text{s}}$ oder $\text{C}_{1\text{r}}$ gelindert oder geheilt wird.

14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 3 bis 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von

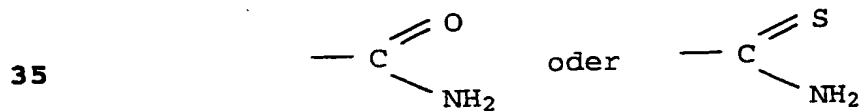
- Reperfusionsschäden nach Ischämien; Ischämische Zustände treten ein während z.B. Operationen unter Zuhilfenahme von Herz-Lungenmaschinen; Operationen, in denen Blutgefäße generell zur Vermeidung großer Blutungen abgeklemmt werden; Myokardinfarkt; thromboembolischer Hirnschlag; Lungenthrombosen etc.;

210

- Hyperakute Organabstoßung; speziell bei Xenotransplantationen;
- Organversagen wie z.B. multiples Organversagen oder ARDS (adult respiratory distress syndrome);
- 5 • Krankheiten, die auf Trauma (Schädeltrauma) oder Polytrauma beruhen, wie z.B. Thermotrauma (Verbrennungen) und "thermal injury";
- Anaphylaktischer Schock;
- 10 • Sepsis; "vascular leak syndrom": bei Sepsis und nach Behandlung mit biologischen Agenzien, wie Interleukin 2 bzw. nach Transplantation;
- Alzheimer Krankheit sowie andere entzündliche neurologische Krankheiten wie Myastenia graevis, multiple Sklerose, zerebraler Lupus, Guillain-Barre Syndrome; Meningitiden; Encaphilitiden;
- 15 • Systemischer Lupus erythematosus (SLE);
- Rheumatoide Arthritis und andere entzündliche Krankheiten des rheumatoiden Krankheitskreises, wie z.B. Behcet's Syndrom; Juvenile rheumatoide Arthritis;
- 20 • Nierenentzündungen unterschiedlicher Genese, wie z.B. Glomerulonephritis, Lupus nephriti;
- Pankreatitis;
- Asthma; chronische Bronchitis;
- Komplikationen während Dialyse bei Nierenversagen;
- 25 • Vasculitis; Thyroiditis;
- Ulcerative Colitis sowie andere entzündliche Erkrankungen des Magen-Darmtraktes;
- Autoimmunerkrankungen;
- spontanen Frühgeburten.

30

15. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 3 bis 11, wobei L -CN,



entspricht.

- 40 16. Verwendung von Verbindungen, die das Strukturelement -G-K-L mit den Bedeutungen von G, K und L, wie in einem der Ansprüche 3 bis 11 angegeben, aufweisen, zur Herstellung von Arzneimitteln, die C_{1s} oder C_{1r} teilweise oder vollständig inhibieren.

45